

С.В. АНИЧКОВ

НЕЙРО// фармакология







Heipogfa

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

С. В. АНИЧКОВ

Нейрофармакология

Руководство



ЛЕНИНГРАД «МЕДИЦИНА»
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ 1982

ББК 52.81

А 67

УДК 615.21(035)

Аничков С. В. Нейрофармакология: (Руководство)/ АМН СССР. — Л.: Медицина, 1982. — 384 с., ил.

Автор книги — крупнейший советский фармаколог, лауреат Ленинской премии, Герой Социалистического Труда академик АМН СССР Сергей Викторович Аничков, без малого 65 лет своей жизни отдавший фармакологии, хорошо известен в нашей стране и за рубежом.

Нейрофармакология за последние годы сделала большие успехи. Между тем в имеющихся руководствах по фармакологии вследствие ограниченности общего объема, нейротропным средствам уделяется очень мало места; в монографиях, как правило, рассматриваются какие-либо определенные классы веществ, специальных руководств по нейрофармакологии вовсе нет. В руководстве сжато излагаются сведения о различных нейротропных средствах, основанные как на результатах работ руководимого автором коллектива, занимавшегося нейрофармакологией, так и на данных литературы. В каждой группе веществ (согласно общепринятой классификации) рассматриваются механизмы их действия, связь между химическим строением и фармакологической активностью, дается обоснование их лечебного применения.

Издание рассчитано на широкий круг исследователей и врачей.

Книга содержит 10 рисунков, 5 таблиц, 15 схем. Библиография — 39 названий.

Издание одобрено и рекомендовано к печати
Научно-издательским советом Президиума АМН СССР.

Anichkov S. V. Neuropharmacology: (Manual)/USSR Acad. Med. Sci. — Leningrad, Medicine, 1982 — 384., fig.

The author of the book, a greatest Soviet pharmacologist, Lenin's Prize winner, Hero of Socialist Labour, academician of the USSR Acad. Med. Sci. Sergej Viktorovich Anichkov has devoted to pharmacology almost 65 years of his life and is well known both in our country and abroad.

For the recent years neuropharmacology has made great progress. Meanwhile, the available manuals on pharmacology, likely due to their restricted volume, give little space to neurotropic drugs, the monographs deal as a rule with certain classes of substances; no special guides on neuropharmacology are available.

The manual briefly presents the information about different neurotropic drugs based both on the results of the work of the author's department concerned with neuropharmacology, and on literature data. The material of the book is divided into chapters according to the generally accepted classification of neurotropic drugs. In each group of the substances the mechanisms of their action, the relationship between the chemical structure and pharmacological activity, their application for curative purposes are discussed.

The book is intended for a wide range of researchers and physicians.

The book contains 9 figures, 5 tables, 15 schemes and 39 references.

А 4108000000—018
039(01)—82 36—82.

© Издательство «Медицина»,
Москва, 1982 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

От редактора	3
Введение	5
Глава I. Медиаторы нервных импульсов, их агонисты и антагонисты (медиаторные средства)	9
Глава II. Ацетилхолин-медиатор и механизм его действия	20
Глава III. Фармакология периферических М-холинорецепторов	28
Распределение М-холинорецепторов в тканях и органах	28
М-холиномиметики	32
М-Н-холиномиметик карбахолин	33
Избирательные М-холиномиметики	35
Холинолитики	39
М-Н-холинолитики	39
Избирательные М-холинолитики	47
Четвертичные производные избирательных М-холинолитиков, обладающие М-Н-холинолитическим действием	51
Применение М-холиномиметиков и М-холинолитиков	54
Глава IV. Фармакология периферических Н-холинорецепторов	56
Местоположение Н-холинорецепторов	56
Н-холинорецепторы вегетативных ганглиев	58
Н-холинорецепторы мозгового слоя надпочечников	61
Н-холинорецепторы каротидных клубочков	63
Н-холинорецепторы поперечнополосатых мышц	74
Н-холиномиметики	79
Ганглиолитики и их применение	88
Периферические миорелаксанты и их применение	100
Глава V. Антихолинэстеразные вещества и реактиваторы холинэстеразы	109
Глава VI. Структура холинорецепторов	122
Глава VII. Фармакология центральных холинорецепторов	126
Глава VIII. Препараты холинергических средств	141
Препараты М-холиномиметиков	141
Препараты М-холинолитиков	142
Препараты Н-холиномиметиков	145
Ганглиоблокаторы	145
Периферические миорелаксанты	148
Препараты антихолинэстеразных веществ и реактиваторы холинэстеразы	149
Глава IX. Фармакология адренорецепторов	151
Норадреналин-медиатор и адренорецепторы	151
Адреномиметики	169
Связь между строением и действием адреномиметиков и их классификация	169
Адреналин	176
α -Адреномиметики	185
β -Адреномиметики	187
Адреномиметики непрямого действия (пресинаптические адреномиметики)	189

Адрено- и симпатолитики	195
Постсинаптические α -адренолитики (α -адреноблокаторы)	195
Постсинаптические β -адренолитики (β -адреноблокаторы)	204
Пресинаптические симпатолитики (блокаторы адренергических нейронов)	206
Препараты адренергических средств	209
α -Адреномиметики	210
β -Адреномиметики	211
Адреномиметики непрямого действия	211
α -Адреноблокаторы	212
β -Адреноблокаторы	212
Пресинаптические симпатолитики	213
Глава X. Участие биогенных моноаминов и некоторых других естественных агентов в передаче импульсов в центральных синапсах	213
Норадреналин как медиатор в центральной нервной системе	213
Дофамин	216
Серотонин	217
Гистамин и его антагонисты	222
Простагландины	227
Аминокислоты аминалон и глицин	229
Глава XI. Участие норадреналина-медиатора в образовании нейрогенных дистрофий	233
Глава XII. Ингибиторы центральной нервной системы	248
Наркотические и снотворные средства	248
Ингаляционные наркотические вещества	255
Летучие жидкости	255
Наркотические газы	264
Нелетучие наркотические средства	266
Барбитураты	266
Применение барбитуратов для внутривенного наркоза	270
Небарбитураты, применяемые для внутривенного наркоза	272
Применение нелетучих наркотических средств в качестве снотворных	275
Препараты наркотических и снотворных средств	282
Алифатические алкоголи	284
Этиловый спирт	284
Другие алкоголи	288
Противосудорожные средства	289
Средства, применяемые при паркинсонизме	295
Глава XIII. Анальгетики	300
Наркотические анальгетики	301
Ненаркотические анальгетики	316
Салициловая кислота и ее производные	318
Производные пиразолона	320
Производные анилина	322
Препараты анальгезирующих веществ	323
Глава XIV. Антипсихотические средства	325
Нейролептики	326
Производные фенотиазина	326
Производные тиоксантена	331
Производные бутирофенона	332
Резерпин	334
Средства, применяемые при аффективных, маниакальных и депрессивных расстройствах	336
Соли лития	336
Трициклические антидепрессанты	337
Ингибиторы аминоксидазы как антидепрессантные средства	339
Препараты антипсихотических средств	343
Глава XV. Седативные и транквилизаторы	345
	383

Седативные средства	345
Соли брома	345
Валериана	347
Транквилизаторы	348
Карбаматы пропандиола	348
Производные бензодиазепина	349
Глава XVI. Аналептики	351
Метилксантины (производные пурина)	351
Коразол	356
Кордиамин	357
Камфора	358
Углекислота	359
Этимизол	359
Стрихнин	361
Препараты аналептиков	363
Средства, тонизирующие центральную нервную систему, и их препараты	364
Глава XVII. Местноанестезирующие средства	365
Группа сложных эфиров	368
Группа амидов	374
Препараты местных анестетиков	375
Список основной литературы	377
Предметный указатель	379

Сергей Викторович Аничков

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

Редактор *Н. С. Сапронов*

Редактор издательства *Е. Н. Старопольская*
Художественный редактор *О. Н. Советникова*

Переплет художника *В. Н. Нечаева*
Технический редактор *Л. Б. Резникова*
Корректор *А. Ф. Лукичева*

ИБ № 2103

Сдано в набор 8.12.81. Подписано в печать 14.04.82. М-34614. Формат бумаги 60×90^{1/16}.
Бумага типографская № 2. Гарнитура литературная. Печать высокая, 24,0 усл. печ. л.
24,25 усл. кр.-отт. 24,96 уч.-изд. л. Тираж 15 000 экз. Заказ № 1264. Цена 1 р. 50 к.

Ленинград, ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», Ленинградское отделение. 191104, Ленинград, ул. Некрасова, д. 10.

Отпечатано с матриц ордена Октябрьской Революции, ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского производственно-технического объединения «Печатный Двор» имени А. М. Горького Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 197136, Ленинград, П-136, Чкаловский пр., 15 в Ленинградской типографии № 4 ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 191126, Ленинград, Социалистическая ул., 14.

За последние 10—15 лет благодаря широкому применению современных и точных методов исследования (биохимических, физико-химических, гистохимических, радиоизотопных и пр.) достигнуты значительные успехи в изучении механизмов биосинтеза, высвобождения, захвата, резервирования и метаболизма медиаторов центральной нервной системы, а также взаимодействия фармакологических веществ с биологическим объектом.

Имеется достаточно много монографий по нейротропным средствам, касающихся определенного класса фармакологических средств. К таковым относится и предыдущая книга С. В. Аничкова «Избирательное действие медиаторных средств» (1974), в которой он рассматривает лишь вещества, действующие в области синаптической передачи. Понятие же «нейротропные средства» включает в себя, помимо медиаторных, и целую группу совершенно различающихся по механизму и характеру действия веществ, влияющих на нервную систему. Однако обобщающих руководств в этой области медицинских наук до настоящего времени не было. Вместе с тем на пути создания новых лекарственных средств и изучения их взаимодействия с живым организмом остается еще много неясного, требующего уточнения. В этом плане монография С. В. Аничкова представляет несомненный интерес.

Предлагаемая книга посвящена одной из наиболее важных и сложных проблем фармакологии — возможности вмешиваться в регуляцию различных функций организма с помощью лекарственных средств, действующих через нервную систему. Монография состоит из 17 глав. При изложении материала автор преимущественно руководствовался работами отечественных исследователей и сотрудников руководимого им коллектива.

В представленном руководстве автор вновь возвращается к изложению вопросов фармакологии синаптической передачи с позиции современной теоретической и практической медицины. В книге освещается также состояние основных вопросов фармакологии центральной нервной системы, фармакологии нервной регуляции некоторых физиологических функций.

Особое внимание уделяется вопросам связи химического строения веществ с их фармакологическим действием. На осно-

вании многолетнего изучения зависимости между строением большого числа соединений, принадлежащих к различным химическим классам, и их активностью автору и его сотрудникам удалось выявить ряд закономерностей, которые могут быть полезными при выборе путей направленного синтеза лекарственных веществ и их рационального применения.

Помимо обобщающих литературных данных, в книге представлен оригинальный, полученный автором, его учениками и сотрудниками экспериментальный материал. Показаны принципы изыскания новых лекарственных средств и применения их в практической медицине, раскрыты механизмы действия нейротропных веществ, изложены современные представления о взаимодействии фармакологических средств с рецептором, приведены наиболее широко употребляемые в клинике лекарственные препараты, их дозы и формы выпуска.

Автор счел необходимым внести в книгу не только фундаментальные теоретические основы, но и практические рекомендации. В руководстве находит отражение ряд вопросов, непосредственно связанных с лечебным применением, эффективностью и побочным действием нейротропных средств. Наличие в книге данных о роли катехоламинов в развитии некоторых патологических состояний (дистрофические поражения внутренних органов) делает ее полезной не только для научных работников, но и для широкого круга врачей.

При изложении материала использованы современная номенклатура ферментов (из рекомендованных и прочих названий выбраны наиболее распространенные) и современная анатомическая номенклатура.

Нейрофармакология — раздел фармакологии о действии фармакологических агентов на нервную систему. Этот раздел занимает большое место в современной фармакологии. Значение нейрофармакологии определяется той ролью, которую играет нервная система во всех сторонах жизнедеятельности организма. Вещества, действующие на нервную систему, принято называть нейротропными средствами. Большая активность нейротропных средств объясняется высокой чувствительностью нервных клеток к химическим изменениям во внутренних средах организма. Вероятно, это зависит от многообразия и интенсивности химических процессов, протекающих в нервных клетках.

Нервная система чутко реагирует на изменения, происходящие как во внешней среде, так и во всех органах. Поэтому нервная система вовлекается в действие фармакологических веществ, избирательно влияющих на другие органы и ткани, участвуя в большей или меньшей степени в реакции организма на все фармакологические агенты. Однако называть нейротропными можно лишь те фармакологические средства, которые обладают прямым непосредственным действием на какой-либо отдел нервной системы.

Реакция ткани на прямое воздействие фармакологических веществ называется «первичной фармакологической реакцией». Первичная реакция есть взаимодействие между атакующими молекулами и макромолекулами живого субстрата. Такие макромолекулы называются рецепторами. Взаимодействие лекарственного вещества с рецепторами, происходящее на молекулярном уровне, составляет содержание фармакологии как молекулярной науки. О процессах, лежащих в основе первичных фармакологических реакций, можно судить по физико-химическим свойствам и химической структуре сходно действующих физиологически активных веществ.

Структурные формулы физиологически активных лекарственных веществ в настоящее время хорошо известны. Однако для понимания действия лекарственных средств необходимо учитывать не только их структурную формулу, но и конформацию их молекул. Поэтому в передовых фармакологических и фармакохимических лабораториях, работающих над созданием новых лекарственных веществ, с помощью ЭВМ производится

математический расчет конформации синтезируемых веществ; конформация эта определяется также при помощи метода ядерно-магнитного резонанса.

Сопоставление структуры сходно действующих лекарственных веществ дает возможность составить представление о структуре реагирующих с ними рецепторов, что позволяет судить о механизме действия лекарственных средств и расширяет пути направленного синтеза новых лекарственных препаратов.

Известно, что небольшие изменения структуры избирательно действующего вещества, не влияющие на их физико-химические свойства, могут существенно изменить избирательность их действия. Так, например, из двух оптических изомеров, физико-химические свойства которых в точности совпадают, очень часто лишь один обладает выраженным избирательным действием. К таким веществам относятся: атропин, пилокарпин, мускарин, адреналин и мн. др. Очевидно, взаимодействие подобных веществ с живым субстратом носит не физико-химический характер, а является химическим процессом. Вещества связываются с рецепторами, которые имеют «химическое сродство» с атакующими молекулами, т. е. соответствующее химическое строение.

Когда речь идет о лекарственном веществе, мы, как правило, встречаемся с действием, прекращающимся после выведения или разрушения введенного в организм вещества, т. е. с так называемым «обратимым» действием.

Обратимость действия лекарственных средств, в частности нейротропных, заставляет думать, что между молекулами лекарственного вещества и молекулами рецепторов не образуется прочных химических ковалентных связей и что взаимодействие между ними ограничивается более лабильными связями, какими являются электростатические Кулоновы связи и связи Ван-дер-Ваальса.

Трудно себе представить, чтобы рецепторы, чувствительные к химическим веществам, были специально предназначены для реакции с вводимыми извне химическими соединениями. Вполне естественно полагать, что их чувствительность эволюционно приспособлена к реакции на вырабатываемые в самом организме активные вещества. Такие рецепторы избирательно реагируют и на экзогенные вещества, близкие по структуре к естественным агентам.

Рецепторами, обладающими большой избирательной чувствительностью, являются постсинаптические рецепторы, специфически реагирующие на медиаторы нервных импульсов. Эти рецепторы чувствительны не только к медиаторам, но и к более или менее близким к ним по строению фармакологическим агентам. Такие фармакологические вещества принято называть синаптическими, или медиаторными, средствами.

Влияя на места передачи нервных импульсов, медиаторные средства оказывают мощное нейротропное действие, вмешиваясь

в различные функции нервной системы, и учение о них составляет важный раздел нейрофармакологии.

Круг веществ, структурные особенности которых определяют характер их избирательного влияния, не ограничивается веществами медиаторного действия. Сравнивая структуру природных алкалоидов — морфина и кодеина, обладающих анальгезирующим действием, со структурой полученных синтетически анальгезирующих средств, можно прийти к заключению, что, несмотря на большое различие в строении, всем им присуща общая структурная схема.

Весьма вероятно, что вещества этого класса также реагируют с рецепторами, обладающими специфической чувствительностью к подобным веществам. В настоящее время получены веские доказательства существования в организме естественных болеутоляющих агентов, так называемых «эндоморфинов», для реакции с которыми, вероятно, приспособлены рецепторы, реагирующие также с экзогенными анальгетиками морфийной группы.

Имеются еще и другие группы нейротропных средств, избирательное действие которых связано с определенными чертами химической структуры и которые, вероятно, реагируют с определенными рецепторами. К таким веществам относятся противосудорожные средства, однако до сих пор можно только гадать, являются ли эти рецепторы точкой действия каких-то естественных физиологических агентов.

Для некоторых нейротропных средств субстратом действия служат тканевые энзимы, которые можно рассматривать как рецепторы. Примером таких веществ являются антихолинэстеразные вещества, связывающие холинэстеразу и тем вызывающие накопление в синапсах ацетилхолина, а также алкалоиды группы кофеина, угнетающие активность фосфодиэстеразы, благодаря чему в тканях повышается содержание циклической 3', 5'-АМФ. Примером токсического действия, зависящего от блокирования фермента, является связывание цианидами фермента цитохромоксидазы.

Все приведенные виды влияния нейротропных средств относятся к избирательному действию на рецепторы, находящемуся в прямой зависимости от их химической структуры. Однако из этого не следует, что при действии на нервную систему фармакологических агентов их физико-химические свойства не имеют значения. Наоборот, в действии нейротропных лекарственных веществ, в особенности на центральную нервную систему, физико-химические свойства препарата имеют самое важное значение. Эти свойства, особенно степень липондорастворимости, имеют решающее значение для распределения в организме введенного вещества. Достаточная липондорастворимость препаратов необходима для их проникновения через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, для поступления в ткань мозга

и для воздействия на него при введении тем или иным путем в систему кровообращения. Так, те медиаторные средства, которые являются подобно самому ацетилхолину четвертичным аммонийным соединением, не обладают липодорастворимостью, мало проникают через гематоэнцефалический барьер, и потому действие их ограничивается реакцией с холинорецепторами ганглионарных и периферических синапсов. Однако превращение их в аналогичное соединение, содержащее третичный азот, не нарушающее основной их химической структуры, делает их липодорастворимыми и способными проникать через гематоэнцефалический барьер. Поступая в ткань мозга, они реагируют с холинорецепторами центральных синапсов, и эти реакции уже не связаны с физико-химическими свойствами, а являются процессом, аналогичным реакции с холинорецепторами их периферически действующих четвертичных аналогов. В этом случае липодорастворимость, т. е. физико-химическое свойство лекарственных веществ, обуславливает характер действия благодаря иному распределению в организме, причем характер первичной реакции остается неизменным.

Среди нейротропных средств имеются и такие, фармакологическое действие которых зависит прежде всего от их физико-химических свойств. Такой особенностью обладают средства наркотического и снотворного действия. К ним относятся вещества очень различного химического строения, но с общими физико-химическими свойствами.

Фармакология (как медицинская, так и биологическая) отличается от родственных ей дисциплин — физиологии и биохимии — тем, что никогда не ограничивается наблюдением за жизненными процессами и изучением их взаимосвязи. Фармакология, изучая действие химических агентов на жизненные процессы, непременно вмешивается в их течение, стремясь направленно на них повлиять. Наблюдения за результатами такого химического вмешательства служат средством анализа биохимической сущности наблюдаемых процессов; с другой стороны, они обогащают арсенал средств, используемых в медицинской, животноводческой и агрокультурной практике.

МЕДИАТОРЫ НЕРВНЫХ ИМПУЛЬСОВ, ИХ АГОНИСТЫ И АНТАГОНИСТЫ (МЕДИАТОРНЫЕ СРЕДСТВА)

Медиаторные средства занимают главенствующее место в фармакологии. Избирательно действуя на синаптическую передачу нервных импульсов, они существенно влияют на деятельность нервной системы. Химические медиаторы, передающие импульсы с пресинаптических нервных окончаний на постсинаптические структуры, реагируют с биохимическими системами, которые по праву называются рецепторами, так как они являются восприимчивыми нервных импульсов. Эти рецепторы, способные вступать в связь с химическими медиаторами, могут служить также чувствительным субстратом для избирательного действия фармакологических агентов, вводимых извне.

Исследования, посвященные действию фармакологических веществ на синаптическую передачу, имели исключительное значение для изучения всей проблемы синаптической медиации нервных импульсов.

Следует напомнить, что первые экспериментальные доказательства участия химических веществ в передаче нервных импульсов были получены выдающимися фармакологами первой половины нашего века О. Löwi и Н. Dale, удостоенными за это открытие Нобелевской премии.

За истекшие со времени экспериментального доказательства химической передачи нервных импульсов полвека накопился обширный материал, значительно обогативший физиологию и фармакологию.

Нейрофармакология изучает нейротропные вещества медиаторного действия, с помощью которых можно воздействовать на различные этапы синаптической передачи. Сопоставление структуры веществ с их избирательным медиаторным действием позволяет строить предположения о структуре синаптических рецепторов. Вместе с тем это сопоставление открыло путь для направленного синтеза множества новых нейротропных средств медиаторного действия, часть из которых уже нашла важное практическое применение. Изучая действие фармакологических веществ на синаптическую передачу нервных импульсов, фармаколог не ограничивается процессами, протекающими в самих синапсах, но обращается и к тем, которые наблюдаются в исполнительных органах, управляемых этими импульсами.

Изучение действия нейротропных средств через нервную систему на процессы, протекающие в органах и системах всего организма, представляет собой применение павловского принципа нервизма в фармакологии.

Излагая современное состояние проблемы избирательного действия веществ на синаптическую передачу, автор особое внимание уделит результатам работ отечественных фармакологов. Советские исследователи внесли существенный вклад в фармакологию нейротропных средств медиаторного действия, и в этих работах деятельное участие принимал коллектив, руководимый автором настоящей книги.

Накопленный современной фармакологией опыт показывает, что места, где нервные импульсы передаются от одной клетки к другой, т. е. области синапсов, обладают чрезвычайно высокой избирательной чувствительностью к воздействию химических агентов. Особая чувствительность синаптических образований к химическим воздействиям, очевидно, объясняется тем, что синаптическая передача нервных импульсов выполняется химическими веществами, так называемыми медиаторами. Поскольку синаптическая передача представляет собою химический процесс, химические агенты, вводимые в организм, имеют возможность в него вмешиваться и на него влиять.

Как известно, основными медиаторами нервных импульсов являются ацетилхолин и норадреналин. Нервные волокна и синапсы, в которых передатчиком служит ацетилхолин, называются холинергическими, а те, в которых передатчиком является норадреналин, — адренергическими. Соответственно этому делятся и фармакологические вещества синаптического (иначе медиаторного) действия. Вещества, избирательно действующие в области холинергических синапсов, называются холинергическими, а в области адренергических синапсов — адренергическими средствами.

К группе классических медиаторов (холинергических и адренергических), роль которых в синапсах как передатчиков нервных импульсов давно и бесспорно доказана, в настоящее время следует причислить еще ряд других биологически активных веществ. К ним относятся дофамин, серотонин, гистамин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК, по-английски GABA), глицин. Медиаторные средства могут воздействовать на передачу импульсов, вмешиваясь в различные этапы этой передачи. Современные гистохимические, радиографические и электронно-микроскопические методы дали возможность детально проследить процесс химической передачи нервных импульсов на всех ее этапах. Синтез медиаторов, в частности ацетилхолина и норадреналина, при участии соответствующих ферментов происходит в нейроне, посылающем импульс. По ходу аксона этого нейрона медиатор сосредоточивается в везикулах или гранулах, продвигающихся в аксоплазме по направлению к

синапсу. Для синтеза медиатора и для образования гранул и везикул необходимо сохранение связи волокна с телом нервной клетки, содержащим ядро. При нарушении целостности волокна образование везикул и гранул к периферии от места перерыва прекращается.

Ацетилхолин и норадреналин находятся в везикулах и гранулах в связанном виде. При поступлении нервного импульса к пресинаптическим окончаниям волокна происходит выход активного медиатора в синаптическую щель. Пройдя через синаптическую щель, медиатор взаимодействует с реактивными постсинаптическими образованиями. Эти образования принято называть рецепторами, а именно — холинорецепторами или адренорецепторами, соответственно виду медиатора.

Реакцию медиатора с рецептором трудно себе представить иначе, как имеющую биохимическую основу, и следует думать, что эта реакция влечет за собою цепь последующих событий. Поскольку в результате воздействия медиатора на постсинаптические образования, как правило, возникает возбуждение или торможение иннервируемой клетки, одним из этапов развертывающихся при этом событий должна быть деполяризация или гиперполяризация клеточной мембраны. Согласно современным представлениям в основе этих процессов лежит изменение проницаемости клеточных мембран для ионов натрия и калия.

Воздействие медиатора на постсинаптические рецепторы представляет собой конец передачи импульса через синапс, по этим не ограничивается весь процесс медиации в целом. Сам медиатор, совершив передачу импульса, должен быть удален или разрушен. Разрушение медиатора происходит с участием соответствующих ферментов, а удаление медиатора из синапса — путем обратного захвата пресинаптическими образованиями или связыванием с постсинаптическими образованиями, не участвующими в передаче импульсов (неспецифические рецепторы).

Эффект фармакологических медиаторных веществ может зависеть от их воздействия на каждый этап передачи импульсов или на некоторые из них одновременно. Наиболее изучено действие фармакологических веществ на постсинаптические рецепторы. Фармакологические вещества — агонисты медиаторов, действуя на рецепторы, вызывают тот же эффект, что и сами медиаторы. Их называют холиномиметиками или адреномиметиками, соответственно их избирательному действию на те или иные рецепторы.

Вещества, оказывающие при своем избирательном действии на рецепторы обратный медиаторам эффект и препятствующие действию медиаторов, т. е. являющиеся их антагонистами, называются холинолитиками и адренолитиками. Для более точного определения точки действия подобных веществ их следует называть постсинаптическими холиномиметиками и адреноми-

метиками и постсинаптическими холинолитиками и адренолитиками. Некоторые авторы применяют другие термины. Так, миметики называются позитивными, а литики — негативными холинергическими и адренергическими веществами. Ввиду того, что холино- и адренолитики, реагируя с рецепторами и блокируя их, вступают в конкурентные отношения с медиаторами, их нередко называют конкурентными антагонистами.

Выдающийся советский фармаколог проф. В. М. Карасик высказывал вполне обоснованную мысль, что конкурируют с медиатором за реакцию с рецептором не только его антагонисты, но и его агонисты. Современная молекулярная фармакология дает представление о парциальных агонистах. Подобные вещества, реагируя с рецептором, вначале вызывают небольшой, свойственный медиатору, эффект (агонистическое действие), но повышение их дозы не влечет за собой увеличение эффекта, и воздействие медиатора также уже не способно усилить этот эффект (антагонистическое действие).

Среди холиномиметиков и адреномиметиков имеется ряд веществ, весьма близких по строению к самим медиаторам — ацетилхолину и норадреналину и обладающих теми же, что и медиаторы, функциональными химическими группами, а также соответствующими габаритами молекул. К холиномиметикам такого рода относятся карбахолин, мехолин и другие близкие к ацетилхолину эфиры; к адреномиметикам — адреналин, изадрин, мезатон и некоторые другие, близкие к ним по структуре амины. Химическая близость подобных веществ к медиаторам дает право считать, что они реагируют с теми же постсинаптическими рецепторами, с которыми реагируют сами медиаторы. Такое же прямое действие на рецепторы оказывают и некоторые литики, имеющие общие структурные черты с медиаторами. Подобные вещества, как правило, обладают присущими молекуле медиатора функциональными химическими группами, имеющими такое же, как и у медиатора, пространственное расположение. Но, вместе с тем, они имеют и существенные структурные отличия, главным образом в отношении габаритов молекулы за счет присоединения «громоздких» гидрофобных групп.

Примером холинолитиков подобного строения являются эфиры холина и ароматических кислот: амизил, метамизил, дифацил. Вполне вероятно, что подобные вещества реагируют посредством своих функциональных групп с соответствующими функциональными группами рецепторов, но наличие дополнительных радикалов препятствует полному развертыванию свойственной медиатору реакции, и процесс ограничивается «оккупированием» рецепторов. Холино- и адреномиметики с подобным прямым действием по праву могут называться агонистами, а холино- и адренолитики — прямыми конкурентными антагонистами медиаторов.

Среди миметиков и литиков синаптической передачи нервных импульсов имеются также вещества, очень далекие по своему строению от медиаторов. Трудно себе представить, что подобные вещества реагируют с теми же рецепторами, с которыми реагирует молекула медиатора. Более вероятно, что вещества такого рода атакуют не самые рецепторы, а какие-то последующие звенья той цепи биохимических явлений, которые возникают вследствие воздействия медиатора на рецептор.

Поэтому при обсуждении точки приложения веществ медиаторного действия надо иметь в виду не только рецептор, но и всю цепь биохимических агентов и субстратов, вовлекаемых в биохимический процесс, вызываемый медиатором. Из этих соображений было предложено понятие о холино- и адренореактивных системах как о месте возможного воздействия веществ, влияющих на передачу нервных импульсов [Аничков С. В., 1952]. Термин «постсинаптические холино- и адренореактивные системы» включает в себя как самые рецепторы, так и последующие этапы биохимических событий и в постсинаптических образованиях, включая физиологический эффект, вызываемый нервным импульсом в иннервируемой ткани. Этот термин нашел широкое применение в советской фармакологической литературе. Однако ввиду того, что термин «рецептор» имеет до сих пор наибольшее признание (и ввиду его удобной краткости), при дальнейшем изложении мы будем применять его, учитывая все же возможность реакции на вещества медиаторного действия и последующих звеньев системы.

Медиаторная активность веществ, далеких от медиаторов по химическому строению, может иметь и другое толкование. В настоящее время многие авторы обращают внимание на так называемый аллостерический механизм действия биологически активных веществ. Под таким действием понимают влияние фармакологических агентов, направленное не на активные функциональные группы, а на иные участки макромолекулы рецептора. Предполагается, что воздействие на эти участки вызывает нарушение конформации всей молекулы, благодаря чему изменяется реакционная способность функциональных групп молекулы. Для такого аллостерического эффекта фармакологическому агенту не требуется иметь те функциональные группы, которые обеспечивают медиатору его способность воздействовать на рецептор, да и вообще не важно структурное сходство с медиатором. Возникающий при этом антагонизм с медиатором не может иметь конкурентного характера. При сравнении между собой двух приведенных выше объяснений медиаторного действия веществ, далеких от медиаторов по своему строению, можно отметить, что первое объяснение предполагает вмешательство веществ в этап, последующий за реакцией рецепторов, т. е. в иной момент по сравнению с моментом воздействия медиатора, а второе объяснение предполагает пространственно

иное место воздействия. Если объясняемый эффект во втором случае носит название аллостерического, то эффект, предполагаемый первым объяснением, может быть назван аллохронным.

Вопрос о конкурентном и неконкурентном антагонизме является одним из коренных вопросов теоретической фармакологии. К таким же вопросам относится зависимость между концентрацией действующего вещества и получаемым эффектом. Эти вопросы особенно тщательно были разработаны голландским фармакологом Е. Ариенс — автором известной монографии «Молекулярная фармакология» (1964). При оценке фармакологической активности вещества им предложено различать два свойства: «сродство» вещества к рецептору (affinity) и «внутреннюю активность» вещества (intrinsic activity). У самих медиаторов и ближайших к ним агонистов имеются максимальное сродство к рецептору и большая внутренняя активность. У антагонистов имеется сродство к рецептору, но внутренняя активность отсутствует. На основании идеи, высказанной в 1937 г. выдающимся английским фармакологом А. Кларк, Е. Ариенс разработал и математически обосновал методику определения сродства и внутренней активности. Для этого он использовал кривые соотношения между концентрацией вещества и вызываемым эффектом. В основе этой методики лежит предположение, что физиологический ответ пропорционален количеству рецепторов, которые прореагировали с действующим веществом, и что при равном количестве прореагировавших рецепторов величина физиологического ответа зависит от внутренней активности вещества. Исходя из этих представлений, для нахождения внутренней активности (intrinsic activity) Е. Ариенс предлагает определять максимальную реакцию, которую может вызвать данный агонист. Считается, что при этом заняты все рецепторы и величина эффекта полностью зависит от внутренней активности. Величину этого эффекта принято выражать по отношению к максимальному эффекту, вызываемому стандартным агонистом, каким может служить медиатор. Это отношение является мерой внутренней активности вещества. Обычно ее обозначают «а». При таком обозначении внутренняя активность самого медиатора или другого стандартного агониста, принимается за 1 ($a=1$), а агонисты, уступающие ему в активности, изображаются в виде дроби: $a=0,8$; $a=0,7$ и т. д.

О сродстве агониста к рецептору можно судить по его концентрации, которая способна прореагировать с половиной рецепторов, т. е. дать половину максимального для данного вещества эффекта. Такую концентрацию можно назвать ED_{50} (эффективная доза, дающая 50 % действия). Чем ниже эта концентрация, тем, стало быть, больше сродство и наоборот. Поэтому в качестве численного показателя сродства (affinity) пользуются отрицательным логарифмом молярной концентрации, вызывающей половину эффекта, максимального для данного

вещества. Эту величину принято обозначать pD_2 , что является мерой сродства.

Такой способ определения сродства пригоден только для веществ, вызывающих положительную реакцию, т. е. для агонистов, имеющих внутреннюю активность «а» > 0 . Но он не пригоден для антагонистов, связывающих рецептор и тем препятствующих реакции его с агонистом. Чтобы оценить сродство антагониста к рецептору, которое определяет эффективность его конкурентного антагонизма, пользуются следующим приемом. Находят такую концентрацию антагониста, при которой необходимо вдвое увеличить концентрацию агониста, чтобы получить тот же эффект, который вызывается одним агонистом без участия антагониста. Отрицательный логарифм молекулярной концентрации антагониста, при воздействии которой требуется вдвое увеличить концентрацию агониста, чтобы получить обычный эффект, обозначают pA_2 , что служит мерой конкурентного антагонизма, основанного на сродстве антагониста к рецептору.

Так оценивается сила конкурентного антагонистического действия веществ, у большинства которых имеются общие структурные черты с агонистом, и тогда есть все основания полагать, что как агонист, так и антагонист действуют на те же самые рецепторы.

С точки зрения молекулярной фармакологии, эффект совместного действия конкурирующих за рецептор агониста и антагониста зависит от количества рецепторов, связывающихся с агонистом, с одной стороны, и с антагонистом — с другой. Это определяется соотношением концентраций агониста и антагониста, а также коэффициентами диссоциации комплексов агонист — рецептор и антагонист — рецептор. Предположение, что при этом действительны те же закономерности, что и при одновременном вступлении во взаимодействие двух веществ с третьим, является теоретическим обоснованием количественного выражения эффективности антагониста величиной pA_2 .

Конкурентный антагонизм должен быть непременно двусторонним, и при достаточном увеличении концентрации агониста, несмотря на присутствие антагониста, может быть достигнут тот же эффект вплоть до максимального, как и при воздействии одного агониста. Поэтому кривая соотношения концентрации и эффекта агониста в присутствии антагониста не меняет своей формы, а лишь сдвигается вправо, т. е. в область более высоких концентраций агониста. Такой сдвиг кривой концентрации — эффект вправо без изменения формы кривой и без уменьшения максимума эффекта считается признаком конкурентного действия антагониста. Однако нет строгого доказательства, что этот антагонизм во всех случаях является результатом конкуренции с агонистом рецептора. Вполне можно себе представить, что конкуренция разыгрывается с каким-то другим веществом, образующимся в ткани в результате действия агониста, т. е.

является результатом не прямого, а аллохронного действия.

В некоторых случаях кривая концентрация — эффект, получаемая при применении агониста в присутствии антагониста, по своей форме не похожа на кривую, получаемую при испытании одного агониста. При этом в присутствии антагониста не удастся получить обычного максимального эффекта, несмотря на любое повышение концентрации агониста. Это свидетельствует об отсутствии обоюдостороннего антагонизма и, следовательно, об отсутствии конкурентных отношений между агонистом и испытуемым антагонистом. Такой вид антагонизма считается «неспецифическим». Его относят либо к аллостерическим, либо к аллохронным эффектам. Показателем неспецифического антагонизма служит относительное уменьшение максимума эффекта, вызываемого агонистом в присутствии антагониста, по сравнению с максимальным эффектом, наблюдающимся под влиянием высоких концентраций самого агониста.

Для определения эффективного неспецифического антагониста находят его молярную концентрацию, в присутствии которой в 2 раза уменьшается максимальный эффект, вызываемый агонистом. Отрицательный логарифм этой концентрации принимается как мера неспецифического антагонизма и обозначается pD_2' .

Таким образом, принято обозначать меру внутренней активности (intrinsic activity) — «а», сродство к рецептору (affinity) — pD_2 , конкурентного антагонизма — pA_2 и неконкурентного (неспецифического) антагонизма — pD_2' .

Эти величины могут быть найдены прямым опытным путем подыскания тех концентраций испытуемого вещества, которые дают заданный эффект.

При определении сродства и конкурентного антагонизма задача может быть облегчена благодаря приемам, рекомендованным голландскими авторами [van Rossum J., 1963]. Согласно этим приемам достаточно на основании экспериментов построить кривую соотношения концентрация — эффект для стандартного агониста (например, для медиатора) и такие же кривые для испытуемого агониста и для комбинации стандартного агониста с испытуемым антагонистом в концентрации, близкой к искомой. На основании построенных кривых, с применением таблицы формул, рекомендуемых авторами, могут быть вычислены величины pA_2 и pD_2 .

Несмотря на то, что все эти определения и расчеты основаны на математических выкладках, они не могут претендовать на большую точность. В основе их лежит допущение о пропорциональной зависимости между числом рецепторов, вступивших в реакцию с веществом, и величиной эффекта. Задача осложняется трудностью точного определения на физиологических объектах величины эффекта. Следует иметь

в виду, что на более или менее сложном объекте, особенно на целом организме, в реакцию с фармакологическим агентом одновременно могут вступать рецепторы различных структур, принадлежащих различным органам и физиологическим системам. Наконец, в процессе взаимодействия между веществом и тканями организма могут изменяться как фармакологический агент, так и рецепторы и образовываться новые химические участники процесса. Для определения величины внутренней активности, сродства и антагонизма наиболее точные данные получают в опытах на простых объектах, какими являются, например, отрезки изолированных органов (отрезки кишечника, мышцы, мышцы живота лягушки, мышцы пиявки и т. п.). Несмотря на указанные недостатки, понятия и приемы, разработанные голландскими фармакологами, имеют несомненную ценность для количественной оценки избирательного действия, и величины «а», pA_2 , pD_2 и pD_1 приводятся в мировой фармакологии при характеристике активности фармакологических веществ.

Действие веществ на постсинаптические рецепторы — не единственный возможный способ вмешательства в синаптическую передачу. Большое внимание фармакологов привлекла за последнее время возможность воздействия фармакологическими веществами на синтез медиаторов и накопление их в пресинаптических депо — везикулах и гранулах.

Большие успехи имеет современная фармакология в изучении влияния фармакологических веществ на синтез и накопление норадреналина. α -Метилтирозин и α -метилдиоксифенилаланин (метилдофа) нарушают синтез норадреналина благодаря конкуренции с его естественными прекурсорами — тирозином и диоксифенилаланином. Задерживая синтез норадреналина, эти вещества ведут к уменьшению его запасов в пресинаптических депо.

Уменьшение и истощение этих запасов вызывает резерпин, под влиянием которого норадреналин выходит из везикул в аксоплазму и там инактивируется аминоксидазой (1. 4. 3. 4)¹. Уменьшение количества норадреналина в депо и тем более полное истощение его запасов нарушают передачу симпатических импульсов. Такое же симпатолитическое действие принадлежит веществам, которые нарушают выход норадреналина из депо. К подобным веществам относятся орнид (бретилий) и октадин (гуанетидин). Действие этих веществ начинается с повышения выхода норадреналина в синаптическую щель, что вызывает симпатомиметический эффект, но затем выход норадреналина из окончаний симпатических волокон прекращается, а вместе с тем прекращается и передача симпатических импульсов.

¹ Старое название — моноаминоксидаза (МАО).

Все эти вещества, нарушающие передачу импульсов, благодаря своему пресинаптическому действию по праву могут называться пресинаптическими адренолитиками или пресинаптическими симпатолитиками. Последний термин применяется чаще, так как вещества с таким механизмом действия нарушают передачу симпатических импульсов, но не препятствуют действию адреналина и норадреналина.

Среди веществ, обладающих холинолитическим действием, также имеются такие, которые влияют на синтез и выход ацетилхолина из пресинаптических образований. К подобным веществам относится так называемый гемихолин, а также ботулотоксин. Эти вещества могут быть названы пресинаптическими холинолитиками.

В числе веществ медиаторного действия имеются вещества, поощряющие выход медиатора из пресинаптических нервных окончаний в синаптическую щель. Таким действием обладают так называемые адреномиметики непрямого действия. К ним относятся тирамин, эфедрин и фенамин. Они проникают в окончания симпатических нервов и вытесняют норадреналин из пресинаптических депо. Поступающий в синаптическую щель норадреналин действует на рецепторы, чем объясняется адреномиметический эффект этих веществ. Подобные вещества можно называть адреномиметиками пресинаптического действия.

Особый класс составляют вещества, способные связывать и инактивировать ферменты, разрушающие медиаторы.

Сильно влияют на передачу холинергических импульсов антихолинэстеразные вещества. Инактивируя холинэстеразу — фермент, омыляющий ацетилхолин, они ведут к накоплению ацетилхолина в синапсах, что вызывает холиномиметический эффект. Омыление холинэстеразой является основным путем инактивации ацетилхолина, и потому угнетение этого фермента вызывает значительный эффект.

Норадреналин имеет более сложную судьбу. Большую роль в удалении норадреналина из синаптической щели играет «обратный захват» («reuptake») его пресинаптическими образованиями. К веществам, препятствующим этому захвату, относятся имипрамин и кокаин. Ферментами, инактивирующими норадреналин в области адренергических синапсов, являются аминоксидаза и катехол-О-метилтрансфераза. Аминоксидаза сосредоточена в аксоплазме пресинаптических нервных окончаний, а катехол-О-метилтрансфераза находится главным образом в глияльных клетках, окружающих синапс.

В настоящее время найдено много веществ, специфически угнетающих моноаминоксидазу. Эти вещества, кратко называемые «антимао», оказывают некоторое усиливающее действие на симпатические импульсы. Вещества, связывающие катехол-О-метилтрансферазу, усиливают действие введенных извне норадреналина и адреналина.

Как видно из изложенного, фармакологические вещества, способные влиять на синаптическую передачу, могут быть разбиты на 3 группы:

1. Вещества, влияющие на пресинаптические образования.
2. Вещества, действующие на ферменты, разрушающие медиатор.

3. Вещества, действующие на постсинаптические образования.

Следует, однако, заметить, что принадлежность к одной из этих групп не является абсолютной. В большинстве случаев одновременно с действием на один из этапов то же вещество оказывает некоторое действие и на другой этап медиации. Так, пресинаптические адреномиметики, вытесняющие норадреналин из пресинаптических депо, оказывают вместе с тем некоторое прямое возбуждающее действие на постсинаптические адренорецепторы.

Постсинаптические адренолитики, блокирующие адренорецепторы, в то же время препятствуют обратному захвату норадреналина пресинаптическими образованиями. Антихолинэстеразные вещества, кроме связывания фермента, сами действуют возбуждающе на холинорецепторы. С другой стороны, многие постсинаптические холиномиметики и холинолитики обладают антихолинэстеразным действием.

Вряд ли случайно такое одновременное действие медиаторных веществ на структуры, участвующие на различных этапах медиации. Вероятно, это объясняется некоторыми общими чертами этих структур. Молекулярные структуры, связывающие медиатор в пресинаптических депо, молекулы ферментов, разрушающих медиатор, наконец, молекулы самих рецепторов имеют, по-видимому, какие-то общие химические функциональные группы, посредством которых они реагируют с самим медиатором. Можно думать, что и вещества медиаторного действия реагируют с этими структурами посредством тех же химических групп.

Для избирательного действия медиаторных веществ имеет значение не только их химическая структура, но и физико-химические свойства: липоидофильность, коэффициент диссоциации, основность, электрический заряд и т. д., в значительной степени определяющие распределение веществ в организме. Особенно важное значение имеет липодорастворимость для проникновения веществ через гематоэнцефалический барьер, что является непременным условием для центрального действия.

Вследствие этого же вещества, которые являются малорастворимыми в липидах солями четвертичных оснований, обладая сильным периферическим действием, оказывают лишь очень слабое действие на центральные синапсы.

Наоборот, аналогичные третичные и вторичные амины действуют как на периферические синапсы, так и на синапсы центральной нервной системы.

Глава II

**АЦЕТИЛХОЛИН-МЕДИАТОР
И МЕХАНИЗМ ЕГО ДЕЙСТВИЯ**

Ацетилхолин осуществляет передачу импульсов с вырабатывающих его окончаний нервов, которые называют поэтому холинергическими нервами.

Честь открытия медиаторной роли ацетилхолина принадлежит австрийскому фармакологу О. Löwi (1921). Опытами на изолированном сердце лягушки с сохраненными блуждающими нервами им было показано, что при раздражении сердечных ветвей этого нерва в питательную жидкость выходит вещество, способное вызвать замедление ритма другого изолированного сердца лягушки. Это вещество О. Löwi назвал «вагусным веществом» (вагусштоф).

Несколько позже О. Löwi со своим сотрудником Л. Навратилом (1926) убедительно показал, что вагусштоф является ацетилхолином. Первым доказательством тому служит открытый ими факт, что как ацетилхолин, так и вагусное вещество быстро инактивируется тканями и что это разрушение предотвращается физостигмином. Эта работа О. Löwi и Навратила имела очень большое значение. Она дала объяснение ранее известной способности физостигмина в сотни раз повышать активность ацетилхолина, причем было доказано, что физостигмин тормозит фермент, разрушающий ацетилхолин, получивший впоследствии название ацетилхолинэстеразы (3.1.1.7). Этим было положено начало фармакологии нового класса соединений, так называемых антихолинэстеразных веществ.

Вместе с тем показанная в этой работе возможность стабилизировать физостигмином ацетилхолин, выделяющийся с нервных окончаний, открыла путь для экспериментального подтверждения химической передачи нервных импульсов. Когда опыты с раздражением блуждающего нерва ставились на изолированном сердце, перфузируемом раствором Рингера, далеко не всегда удавалось обнаружить в нем вагусное вещество. Опубликованные О. Löwi результаты не удавалось повторить многим другим авторам, так как вагусное вещество — ацетилхолин — быстро разрушается. Значительно более постоянные результаты были получены, когда к питательной жидкости стали прибавлять физостигмин, защищающий ацетилхолин от ферментативного расщепления. Тот же прием привел к доказательству передачи ацетилхолином нервных импульсов не только с концов сердечных ветвей блуждающего нерва, но и с нервных окончаний ряда других нервов.

Химическая передача в ганглионарных синапсах была впервые установлена советским физиологом А. В. Кибяковым (1933), а затем Н. Dale, W. Feldberg (1934) показали, что и в этом

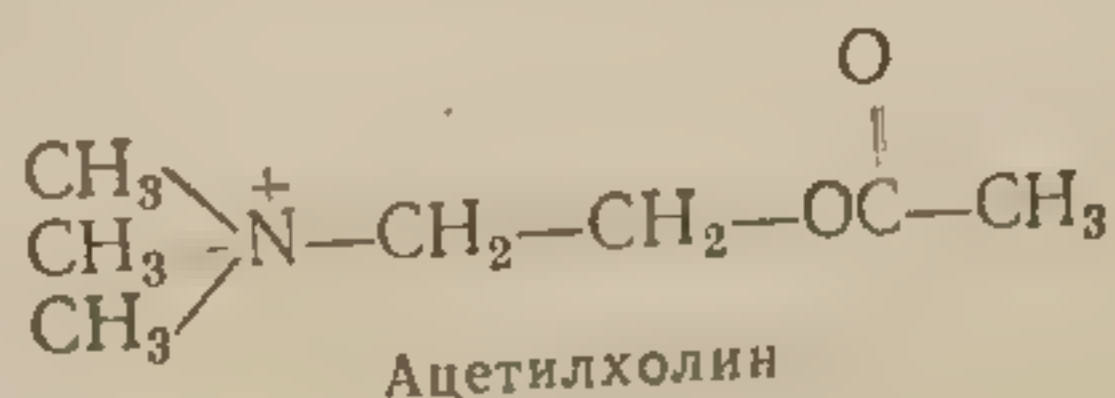
случае роль передатчика играет ацетилхолин. В лаборатории Н. Dale была также доказана передача ацетилхолином импульсов в синапсах мозгового слоя надпочечника. Мысль о том, что передача импульсов с двигательных нервов на поперечнополосатые мышцы происходит посредством химического вещества, была высказана в 1925 г. А. Ф. Самойловым. Это заключение сделано им на основании термодинамических опытов.

В 1934—1936 гг. Н. Dale со своими учениками экспериментально показали, что передачи в перво-мышечных синапсах осуществляются ацетилхолином. Участие вещества, близкого к ацетилхолину, в передаче импульсов через синапсы головного мозга было впервые показано сотрудницей К. М. Быкова А. В. Риккль (1936) в опытах на изолированной голове рыбы. В настоящее время благодаря многочисленным исследованиям не вызывает сомнения, что ацетилхолин служит основным передатчиком в центральных межнейронных синапсах.

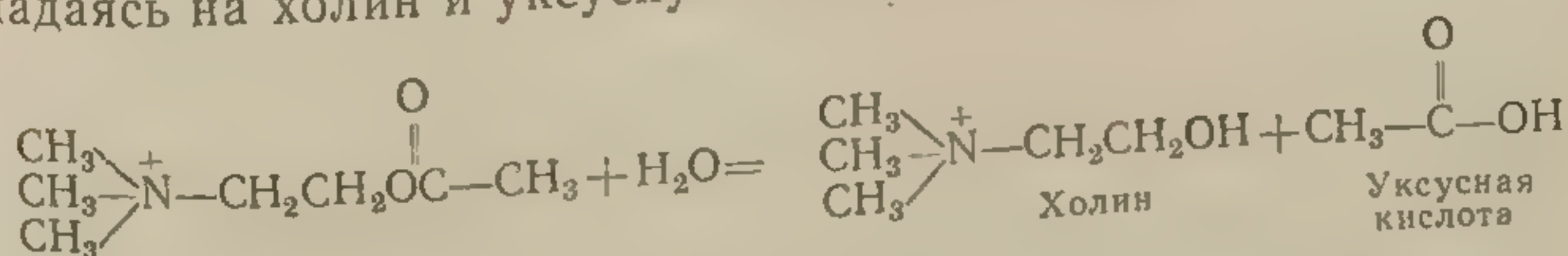
В итоге всех работ было показано, что ацетилхолин является передатчиком импульсов с окончаний всех парасимпатических постганглионарных волокон, с постганглионарных симпатических волокон, иннервирующих потовые железы, с окончаний всех (как симпатических, так и парасимпатических) преганглионарных волокон (включая симпатические волокна, иннервирующие хромоаффинные клетки надпочечника, эмбрионноиннервирующие хромоаффинные клетки надпочечника, эмбрионноиннервирующие хромоаффинные клетки надпочечника, эмбрионноиннервирующие хромоаффинные клетки надпочечника), с окончаний двигательных нервов поперечнополосатых мышц, а также во многих центральных синапсах.

Все нервы, импульсы которых передаются ацетилхолином, а также соответственно нейроны называются холинергическими.

Химически ацетилхолин представляет собой сложный эфир холина и уксусной кислоты:



Он легко образует хорошо растворимые в воде соли. Ацетилхолин химически неустоек, в щелочной среде омыляется, распадаясь на холин и уксусную кислоту:



Холин обладает в тысячу раз меньшей активностью по сравнению с ацетилхолином, и потому омыление ацетилхолина практически инактивирует его. Разрушение ацетилхолина

катализируется в тканях открытым О. Löwi ферментом ацетилхолинэстеразой, которая сосредоточена в области холинергических синапсов. Быстрое разрушение медиатора обеспечивает лабильность холинергических нервных регуляций.

Синтез ацетилхолина из холина и уксусной кислоты при участии фермента холинацетилтрансферазы (2.3.1.6) происходит в холинергических нейронах. По ходу холинергического аксона ацетилхолин-медиатор сосредоточивается в везикулах, медленно продвигающихся по направлению к синапсам.

При поступлении нервных импульсов к пресинаптическим окончаниям нервного волокна происходит выход активного медиатора в синаптическую щель. Пройдя через синаптическую щель, ацетилхолин вступает в реакцию с чувствительными к нему постсинаптическими образованиями, именуемыми холинорецепторами. После воздействия на рецепторы ацетилхолин разрушается. Фармакологические вещества, избирательно действующие на холинорецепторы, вызывающие обратный эффект и препятствующие действию ацетилхолина, т. е. его антагонисты, называют холинолитиками. Ацетилхолин, введенный в организм извне, воспроизводит все эффекты холинергических нервов, но проявлению этого действия в значительной степени препятствует быстрое его разрушение ацетилхолинэстеразой и другими менее специфическими эстеразами. При медленном поступлении в кровь, как, например, при приеме внутрь, действие ацетилхолина вовсе не проявляется, так как он полностью успевает разрушиться. Зато при внутривенном введении ацетилхолина наступает чрезвычайно сильное, хотя и кратковременное действие, вызываемое возбуждением холинорецепторов. Современная микроэлектродная техника, методика микроинъекций и применение радиоактивных изотопов приблизили исследователей к пониманию механизма воздействия ацетилхолина-медиатора на иннервируемые клетки.

Согласно создавшимся представлениям, ацетилхолин действует на клеточную мембрану, вызывая изменение ее проницаемости к ионам. Известно, что существует постоянная разница в содержании ионов внутри клеток и во внеклеточной среде. Внутри клетки преобладают катионы калия и анионы органических кислот, вне клеток преобладают катионы натрия и анионы хлора, причем на внешней поверхности клетки преобладают положительные заряды катионов, а внутри клетки — отрицательные заряды анионов. Это создает разницу потенциалов между внешней и внутренней поверхностями клеточной мембраны, достигающую нескольких десятков милливольт (у поперечнополосатого мышечного волокна около 90 мВ). Такая разность потенциалов, характерная для клетки, находящейся в покое, создает состояние поляризации и называется потенциалом покоя. При воздействии ацетилхолина на постсинаптические холинорецепторы разность потенциалов вне и внутри клетки нару-

шается благодаря увеличению проницаемости клеточной мембраны к катионам. В клетках, в которых холинэргические импульсы вызывают состояние возбуждения, ацетилхолин вызывает последовательное повышение проницаемости мембраны сначала к ионам натрия, а затем и к ионам калия.

Благодаря повышению проницаемости поток ионов натрия устремляется в направлении падающего градиента концентрации, т. е. извне внутрь клетки. Вхождение внутрь клетки положительно заряженных ионов натрия уменьшает разницу между потенциалами на наружной и внутренней поверхности мембран, что определяют как деполяризацию. Когда деполяризация достигает определенной критической величины, поток ионов натрия резко увеличивается, разность потенциалов принимает обратный характер, внешняя поверхность клетки становится электроотрицательной по отношению к внутренней среде клетки, и эти электроотрицательные постсинаптические потенциалы действия приобретают остроконечную форму (спайк). В клетках, способных к распространению импульсов, спайк вызывает появление распространяющегося потенциала действия. После того как деполяризация достигает максимума, начинается обратный процесс благодаря последующему за повышенном проницаемости к натрию повышению проницаемости мембран к калию. Ионы калия устремляются в направлении градиента, т. е. изнутри клетки наружу. При этом, неся положительные заряды, ионы калия возвращают электроположительность поверхности клеток и восстанавливают обычную разницу потенциалов внутри и вне клетки. Этот процесс, вызываемый потоком ионов калия, называют реполяризацией.

После этих двух фаз восстанавливается потенциал покоя, но остается нарушенным нормальное соотношение ионов натрия и калия снаружи и внутри клеточных мембран. Восстановление этого соотношения ионов и поддержание его на постоянной высоте выполняются так называемым «натриевым насосом», благодаря работе которого излишек ионов натрия удаляется из клетки через мембрану и на их место поступают ионы калия. Это движение ионов происходит против градиента и потому требует затраты энергии. «Натриевый насос» использует запас энергии клеточной АТФ и других макроэргических соединений.

В таких клетках, как, например, в клетках сердечных ведущих узлов, где холинэргические импульсы вызывают не возбуждение, а торможение, ацетилхолин, действуя на клеточную мембрану, вызывает не деполяризацию, а, наоборот, гиперполяризацию, т. е. увеличение разницы потенциалов между внутренней и внешней поверхностью клеточной мембраны. Это гиперполяризующее действие объясняют тем, что у мембран подобных клеток ацетилхолин увеличивает проницаемость не к ионам натрия, а лишь к ионам калия и хлора. Катионы калия

устремляются по градиенту изнутри клеток наружу, увеличивая положительный заряд на поверхности клетки, благодаря чему увеличивается потенциал покоя. Вследствие этого, т. е. вследствие увеличения разницы потенциалов внутри и вне клеток, требуются более сильные внешние импульсы для получения деполяризации, т. е. наблюдается состояние торможения. Описанные выше процессы при возбуждении и торможении клеток были получены в опытах на гигантских нервных клетках краба с регистрацией потенциалов через введенные в клетки электроды и с наблюдением за движением радиоактивных ионов Na и K. Полученные в этих опытах данные были затем подтверждены на нервных и мышечных клетках теплокровных животных. При этом было установлено, что ацетилхолин вызывает изменение проницаемости клеточной мембраны, воздействуя на внешнюю ее поверхность. Нанесение микродоз ацетилхолина на поверхность клетки вызывает характерный эффект, внутриклеточная же микроинъекция оказывается недействительной.

Согласно изложенной выше классической теории ацетилхолиновой передачи, ацетилхолин, выделяясь в синаптическую щель, действует на постсинаптические холинорецепторы. Таким образом, по этой теории деполяризующее действие ацетилхолина-медиатора проявляется исключительно на постсинаптической мембране. Однако, в настоящее время накопились факты, говорящие в пользу того, что деполяризующее действие ацетилхолина-медиатора распространяется и на пресинаптическую мембрану, отделяющую пресинаптические нервные окончания от синаптической щели. Впервые на это указывали опыты с введением ацетилхолина или прозерина в артерию, питающую поперечнополосатую мышцу, которое одновременно с вздрагиванием мышечных волокон вызывало антидромные импульсы в двигательном нерве, иннервирующем эти мышечные волокна. Очевидно, это могло быть следствием деполяризации пресинаптической мембраны. По-видимому, такое же деполяризующее действие оказывает ацетилхолин на пресинаптическую мембрану в ганглионарных синапсах. G. Koelle (1961) предполагает, что для мощной деполяризации постсинаптической мембраны количество ацетилхолина, освобождающегося с нервных пресинаптических окончаний при их возбуждении, может быть недостаточным и деполяризующее действие его на пресинаптическую мембрану приводит к выходу в щель добавочных количеств медиатора, необходимых для получения должного постсинаптического эффекта.

В то время как вызываемое ацетилхолином движение катионов через клеточную мембрану и наблюдающееся при этом изменение потенциала доказано точными опытами и в настоящее время не вызывает сомнения, представления о том, каким образом ацетилхолин вызывает изменения проницаемости мембран, остаются до сих пор чисто гипотетическими. Для того

чтобы приблизиться к пониманию этого процесса, необходимо обратиться к имеющимся представлениям о микроструктуре клеточной мембраны. Считают, что эта мембрана состоит из белковых и липидных молекул, образующих по крайней мере два слоя.

Тесное взаимное расположение липидных молекул оставляет небольшие молекулярные поры, допускающие при покойном состоянии клетки лишь сравнительно медленный поток катионов по градиенту, т. е. ионов натрия и калия извне внутрь и изнутри клетки наружу. Обратный поток катионов через мембраны, поддерживающий постоянную разницу в их концентрации, осуществляется посредством «насоса» против градиента и идет иными путями, чем пассивное прохождение катионов через поры. Для работы этого насоса необходима затрата энергии, черпаемой из богатых энергией фосфатов.

Действие ацетилхолина на мембрану состоит в его реакции с холинорецепторами, т. е. белковыми молекулами, обладающими к нему особой чувствительностью и входящими в архитектуру наружного слоя клеточной мембраны. События, развивающиеся в результате реакции ацетилхолина с холинорецептором, можно себе представить в следующем виде. Реакция ацетилхолина с чувствительной к нему белковой молекулой вызывает изменения конформации последней. Это изменение конформации, т. е. пространственного расположения атомов, образующих молекулу, нарушает взаимное расположение липидных частиц, составляющих основу клеточной мембраны. Благодаря этому увеличивается размер межмолекулярных пор мембраны, образуя свободный приход для ионов натрия, а затем калия, и происходит деполяризация с последующей реполяризацией. В тех клеточных структурах, в которых ацетилхолин оказывает гиперполяризующее действие, т. е. торможение, он вызывал увеличение размеров мембранных пор, достаточных лишь для потока ионов калия и хлора. Вызываемые ацетилхолином изменения конформации молекулы рецептора легкообратимы и скоропреходящи, так как после передачи импульса уже приблизительно через 1 мс заканчивается деполяризация и восстанавливается обычная проницаемость мембраны. К этому моменту холинорецептор уже свободен от связи с ацетилхолином.

Можно полагать, что вызываемая ацетилхолином деформация молекулы рецептора не только вызывает увеличение межмолекулярных пор мембраны, но и ведет к отторжению ацетилхолина от рецептора. Отторжение это необходимо для реакции освобождающегося ацетилхолина с холинэстеразой — ферментом, молекула которого должна располагаться поблизости от молекулы рецептора, т. е. также входит в состав молекулярной мозаики, из которой построена клеточная мембрана. В состав этой мозаики должны входить также молекулы других ферментных белков, в частности тех ферментов, которые

необходимы для использования энергии АТФ при работе «натриевого насоса». Работа этого насоса особенно возрастает с проведением импульса, когда под влиянием ацетилхолина происходит обильный поток катионов натрия и калия, и для проведения их против градиента концентрации требуется особая затрата энергии.

Рассмотрение структуры ацетилхолина и сравнение ее со структурой наиболее близких к нему по действию холиномиметиков дают возможность судить о тех функциональных группах его молекулы, которые принимают участие в реакции ацетилхолина с холинорецептором. Согласно существующему представлению, активными группами молекулы ацетилхолина, участвующими во взаимодействии с холинорецептором, являются, с одной стороны, его катионная положительно заряженная «головка», а с другой — сложноэфирная (эстерная) связь, включая в нее карбонильную группу. Предполагается, что белковая молекула, представляющая собою холинорецептор, имеет соответствующие функциональные группы: отрицательную анионную группу, реагирующую с катионной «головкой» ацетилхолина, и «эстерофильный» участок молекулы, взаимодействующий с карбонильной группой и с кислородом эфирной связи. Наибольшее значение для реакции с холинорецептором имеет «катионная головка» ацетилхолина, поскольку соли тетраметиламмония, представляющего собой как бы изолированную головку ацетилхолина, обладают некоторыми холиномиметическими свойствами.

Для полноты действия ацетилхолина на рецепторы имеет значение и часть молекулы, несущая сложную эфирную связь. Так, сам холин, без присоединения к нему остатка уксусной кислоты, т. е. лишенный эфирной связи, обладает лишь очень слабым холиномиметическим действием, уступая по силе ацетилхолину в 1000 раз. Для активности холиномиметиков важное значение имеет не только наличие «катионной аммонийной головки» и сложноэфирной (эстерной) связи, но и должное расстояние между этими активными центрами. Это расстояние оптимально у самого ацетилхолина, у которого азот, несущий положительный заряд, и кислород эфирной связи находятся на расстоянии около 0,35 нм. Следует полагать, что на таком же расстоянии друг от друга находятся соответственно активные группы рецептора, т. е. анионные центры и эстерофильные группы.

Механизм молекулярной связи ацетилхолина с рецептором до настоящего времени остается предметом предположительным, тем более, что представления о структуре рецептора и о расположении на нем активных групп являются чисто гипотетическими. Не вызывает сомнения, что основная связь между ацетилхолином и его холиномиметическими агонистами, с одной стороны, и холинорецепторами — с другой, является связью

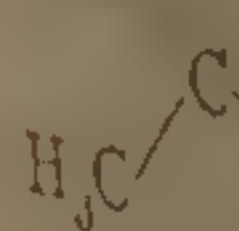
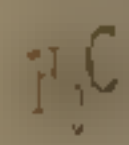


Схема 2. Реакция

Приведенные схемы рецепторов, и в них... и Н-холин... структуре различ... с участием особ... действующих... Английский фар... ла «Общая ф... сина и атроп... тический рас... Им же выдел... мети клети... х от исходн... обной вызв... электроны эф...

электростатической, основанной на взаимном притяжении положительно заряженной аммонийной группы ацетилхолина и отрицательно заряженной анионной группы рецептора. Относительно же связи эфирного и карбонильного кислорода с рецептором существуют различные предположения. Автор известной монографии D. Triggle (1965) предполагает, что кислород эфирной связи реагирует с рецептором посредством водородной связи, карбонильный же кислород — полученным от углерода π -электроном посредством δ -отрицательного заряда реагирует с δ -положительным зарядом рецептора (схема 1).

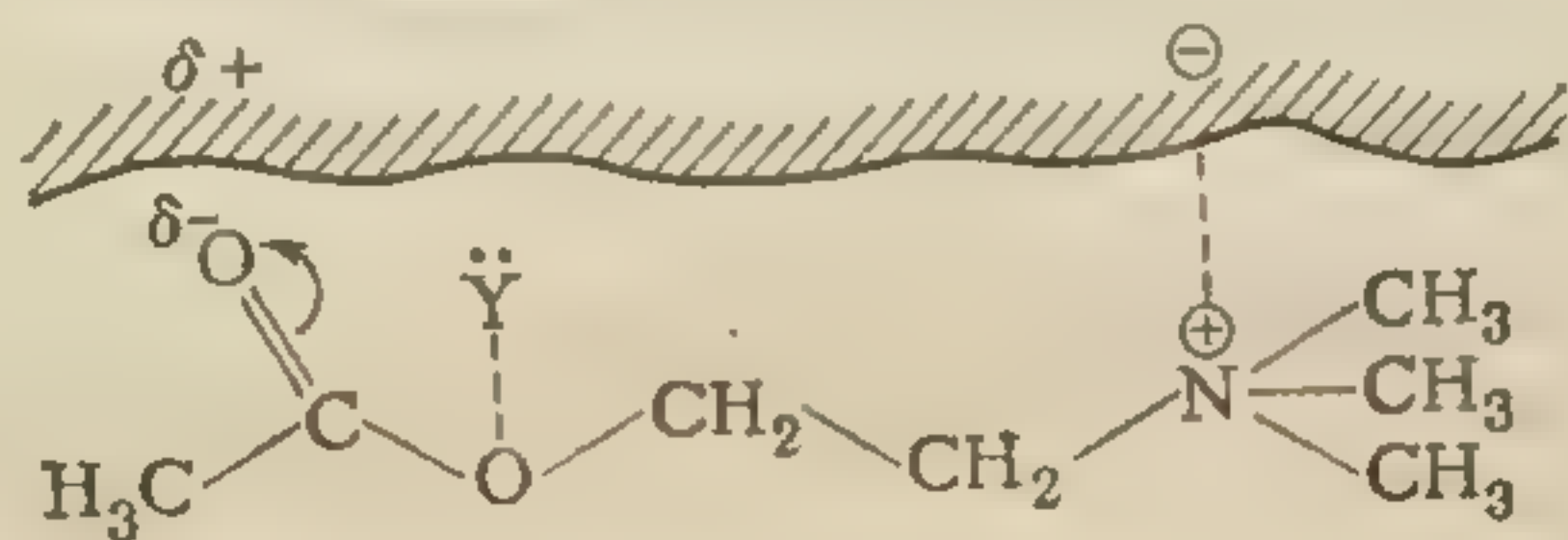


Схема 1. Реакция ацетилхолина с рецептором (1-й вариант).

Существует и другое предположение, согласно которому карбонильный кислород, как и по первой схеме, благодаря перемещению электрона посредством отрицательного заряда δ реагирует с электрофильным центром рецептора, а эфирный кислород — не водородной связью, а посредством положительного δ -заряда с нуклеофильным центром рецептора (схема 2).

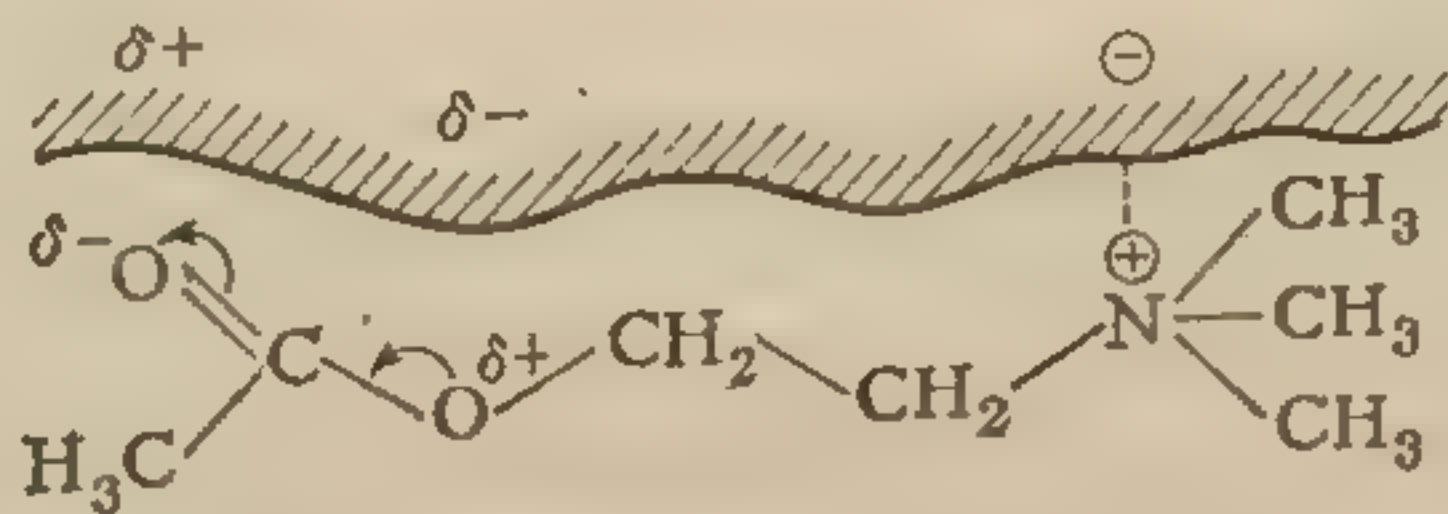


Схема 2. Реакция ацетилхолина с рецептором (2-й вариант).

Приведенные схемы являются общими для всех видов холинорецепторов, и в них не учитывается разница в строении между М- и Н-холинорецепторами. Предложения об особенностях в структуре различного вида холинорецепторов могут быть сделаны с учетом особенностей строения веществ, избирательно на них действующих.

Английский фармаколог А. Clark (1937), автор классического труда «Общая фармакология», на примере воздействия ацетилхолина и атропина на изолированное сердце лягушки дал теоретический расчет их взаимной антагонистической активности.

Им же высказаны соображения относительно размеров поверхности клетки, занятой холинорецепторами. В своих расчетах он исходил из минимальной концентрации ацетилхолина, способной вызвать на сердце лягушки сильный отрицательный хронотропный эффект. Для сильного воздействия на М-холино-

рецепторы сердца (урежение ритма на 50 %) достаточно, согласно данным А. Clark, 0,02 мкг ацетилхолина на 1 г массы ткани, что составляет 10^{14} молекул. В 1 г сердечной мышцы, судя по среднему размеру клеток, имеется только $3,3 \cdot 10^8$ клеток. Следовательно, на каждую клетку приходится $\frac{10^{14}}{3,3 \cdot 10^8} = 3 \cdot 10^5$ молекул ацетилхолина. Если принять, как это делает А. Clark, что одна молекула ацетилхолина может покрыть около 1 нм² поверхности, то все молекулы ацетилхолина, приходящиеся на одну клетку, могут занять площадь в $1 \text{ нм}^2 \cdot 3 \cdot 10^5 = 3 \cdot 10^5 \text{ нм}^2$, что составляет 0,3 мкм².

Между тем поверхность клетки миокарда лягушки равна примерно 1900 мкм². Отсюда следует, что при сильном своем действии ацетилхолин покрывает сравнительно малую часть поверхности клетки, т. е. общая площадь М-холинорецептора является лишь малой частью всей поверхности клетки.

О самой структуре М-холинорецепторов мы можем судить косвенно по их чувствительности к избирательному действию М-холиномиметиков и М-холинолитиков с различным химическим строением, и потому вопрос о структуре М-холинорецепторов обсуждается нами вслед за изложением строения М-холинолитиков.

Глава III

ФАРМАКОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ В ТКАНЯХ И ОРГАНАХ

Еще до открытия роли ацетилхолина как химического передатчика Н. Dale (1914) указал на существенные различия в действии ацетилхолина в области различных синапсов. Действие ацетилхолина в области синапсов постганглионарных парасимпатических нервов он назвал мускариноподобным, так как оно сходно с действием яда мухоморов — мускарином. Действие же ацетилхолина на ганглии, на мозговой слой надпочечника, т. е. в области преганглионарных окончаний, а также в нервно-мышечных синапсах поперечнополосатых мышц Н. Dale назвал никотиноподобным, так как оно сходно с действием малых доз никотина.

Согласно современным представлениям о действии ацетилхолина как медиатора вряд ли можно говорить о различных видах его влияния. Где бы ни действовал ацетилхолин, в реакцию с рецептором вступает вся его молекула со своими функциональными химическими группами. Правильнее представлять, что различие в эффекте, в одном случае сходном с эффектом

никотина, в другом — мускарина, зависит не от качества действия ацетилхолина, а от различий в структуре рецепторов, с которыми он взаимодействует. Эти отличия делают один вид рецепторов более чувствительным к никотину, другой — к мускарину. Исходя из этих соображений, нами [Аничков С. В. и Гребенкина М. А., 1946] было предложено делить холинорецепторы на два класса: мускариночувствительные холинорецепторы — М-холинорецепторы и никотиночувствительные — Н-холинорецепторы.

В настоящее время такое деление, логически вытекающее из формулировки Н. Dale о двух видах действия ацетилхолина, является общепринятым. Вещества, действующие на мускарино- и никотиночувствительные холинорецепторы, делятся соответственно на М-холиномиметики и М-холинолитики и Н-холиномиметики и Н-холинолитики.

М-холинорецепторы находятся в периферических синапсах холинергических постганглионарных парасимпатических и симпатических волокон, иннервирующих потовые железы. Мускарин и другие холиномиметики, избирательно действующие на эти рецепторы, называются М-холиномиметиками. М-холинорецепторы избирательно блокирует атропин. Атропин и другие холинолитики с подобным избирательным блокирующим действием называют М-холинолитиками. М-холинорецепторы имеются также в мышцах артериол, которые в опытах *in vivo* расширяются под влиянием ацетилхолина, мускарина и других М-холиномиметиков, и это действие предупреждается атропином. Точно не выяснено, участвуют ли эти сосудистые рецепторы в передаче нервных импульсов или имеют какое-то иное значение.

В табл. 1 перечислены органы и ткани, в которых имеются периферические М-холинорецепторы и указаны физиологические эффекты при их возбуждении.

Испытание действием М-холиномиметиков и М-холинолитиков может производиться на любом из этих объектов. Однако для получения сравнимых количественных результатов желательно избегать сложных условий, которые создаются в организме при резорбтивном действии испытуемых веществ. Поэтому при исследовании действия М-холиномиметиков и М-холинолитиков пользуются обычно местным их действием (действие на сфинктер зрачка при накапывании в глаз) или на изолированных органах.

Изолированное сердце лягушки по Штраубу, изолированное сердце теплокровных по Лаугендорфу, изолированное ушко предсердия и отрезок кишечника по Магнусу — наиболее подходящие объекты для испытания как М-холиномиметиков, так и М-холинолитиков. При их тестировании пользуются реакцией к ацетилхолину как стандартом. Принимается, что реакция обусловлена возбуждением М-холинорецепторов, если она снимается атропином.

Органы и ткани, в которых имеются М-холинорецепторы

Таблица 1

Нерв	Орган	Эффект
Глазодвигательный нерв	Глаз — сфинктер зрачка	Сокращение, сужение зрачка, падение внутреннего давления
Ветви лицевого нерва	Глаз — ресничная мышца	Спазм аккомодации
	Слезные железы	Секреция слез
	Слюнные железы	Секреция жидкой слюны
Симпатические волокна, иннервирующие потовые железы	Потовые железы	Потоотделение
Легочные ветви блуждающего нерва	Бронхи — мышечная оболочка	Спазм бронхов
	Бронхиальные железы	Секреция слизи
Сердечные волокна блуждающего нерва	Сердце — синусно-предсердный узел	Замедление ритма
	Сердце — предсердно-желудочковый пучок	Замедление проводимости
	Мышца сердца	Уменьшение силы сокращения
Брюшные ветви блуждающего нерва	Желудок	Усиление моторики и секреции
	Кишечник	Усиление сокращений и спазм
	Желчные протоки	Усиление внешней и внутренней секреции
	Поджелудочная железа	Усиление моторики
Тазовые внутренностные нервы	Прямая кишка	Усиление тонуса
	Мочевой пузырь	Усиление сокращения
	Матка	

Однако в опыте на целом организме в реакции, кроме самих холинорецепторов, принимают непременно участие другие физиологические механизмы, в том числе компенсаторные, что затрудняет оценку результатов, особенно количественную. При резорбтивном действии М-холиномиметиков и М-холинолитиков наблюдаются, соответственно, возбуждение и блокирование М-холинорецепторов, принадлежащих различным органам. При возбуждении фармакологическими веществами периферических М-холинорецепторов наблюдаются сужение зрачков вследствие сокращения сфинктера зрачка, обильное отделение жидкой слюны, повышение секреции других желез желудочно-кишечного канала, потоотделение, спазм бронхов, усиление перистальтики кишечника и желчных путей, переходящее в спазм, сокращение матки, усиление тонуса мочевого пузыря. Вследствие расширения прекапилляров падает кровяное давление; одновременно происходит резкое замедление пульса в результате возбуждения М-холинорецепторов ведущих узлов сердца. При резорбтивном действии атропина и других М-холинолитиков наблюдаются обратные эффекты: расширение зрачков вследствие

расслабления сфинктера зрачка, сухость во рту, уменьшение секреции других желез желудочно-кишечного тракта (в результате прекращения парасимпатических импульсов, стимулирующих эти железы), прекращение потоотделения, уменьшение моторики желудочно-кишечного тракта и сокращений бронхиальной мускулатуры, вызываемых парасимпатическими нервами, а также учащение сердцебиения у собаки и человека, у которых ритм сердца находится под постоянным тормозящим тонусом блуждающих нервов.

После воздействия достаточными дозами атропина и других М-холинолитиков возбуждение М-холинэргических парасимпатических нервов и М-холинорецепторов уже не оказывает обычного эффекта на иннервируемые ими органы. При этом М-холиномиметики (мехолин, пилокарпин и др.) в дозах, вызывающих в норме при своем резорбтивном действии сильное возбуждение рецепторов, также оказываются неэффективными. Однако из этого нельзя еще заключить, как это иногда делается, что между М-холиномиметиками и М-холинолитиками имеется лишь односторонний антагонизм. При применении сравнительно малых доз атропина действие его может быть устранено М-холиномиметиком, что является результатом, как принято думать, конкуренции за М-холинорецепторы.

Следует отметить, что М-холиномиметики легче подавляют действие М-холинолитиков, чем эффекты, вызываемые раздражением парасимпатических нервов, т. е. антагонизм их по отношению к экзогенным М-холиномиметикам выражен сильнее, чем по отношению к эндогенному ацетилхолину-медиатору.

Анализ действия М-холинолитиков и М-холиномиметиков дал впервые основание для суждения о реакции медиатора с рецептором. Опытами на радужке глаза после дегенерации окончаний глазодвигательного нерва было показано, что пилокарпин и другие М-холиномиметики продолжают оказывать миотическое действие, даже более сильное, чем на нормальном глазе.

С другой стороны, атропин снимает это действие холиномиметиков, но не препятствует сокращению сфинктера зрачка, вызываемому прямым раздражением электрическим током.

Опытами на сердце, радужке и других объектах было доказано, что атропин не прекращает выделения ацетилхолина на концах парасимпатических нервов при их раздражении. Эти факты послужили доказательством тому, что М-холиномиметики и М-холинолитики подобно медиатору действуют не на нервные окончания и не на сократительные или секреторные элементы клеток, а на особые постсинаптические образования, получившие название рецепторов.

При действии холинолитиков на М-холинорецепторы особенно ясно сказывается зависимость наблюдаемого эффекта от предварительного состояния рецепторов.

Если к моменту воздействия холинолитика рецептор находится в «спокойном» состоянии, т. е. не подвергнут воздействию медиатора или холиномиметика, его блокада не отражается видимым образом на деятельности автоматически функционирующего органа. Так, атропин при воздействии его на изолированное нормально бьющееся сердце не вызывает учащения сердцебиений, в то время как ритмические сокращения сердца, замедленные ацетилхолином или каким-либо М-холиномиметиком, резко учащаются под влиянием атропина. Также не сказывается атропинизация на сердечном ритме в целом организме у тех видов животных, у которых (например, у кролика) сердце не находится под постоянным тонусом блуждающих нервов. Наоборот, у собаки и человека, где сердечная деятельность находится под постоянным тормозящим влиянием блуждающих нервов, атропин, снимая это влияние, вызывает резкое учащение сердцебиений. Отсутствие при этом видимой реакции на атропин не означает еще отсутствия его блокирующего действия на холинорецепторы, так как во всех случаях, независимо от предварительного состояния рецепторов, после воздействия достаточными дозами холинолитиков исчезает реакция исполнительного органа на воздействие холиномиметиков и на раздражение парасимпатических нервов.

Зависимость реакции органа на воздействие холинолитиков от состояния рецепторов особенно ярко проявляется на изолированном отрезке кишки. При воздействии атропином на изолированную кишку, ткани которой хорошо отмыты от содержащегося в ней ацетилхолина, атропин не вызывал ни расслабления тонуса, ни уменьшения моторики. Если же предварительным воздействием ацетилхолина или каким-либо М-холиномиметиком вызвать усиление секреции или спазм кишки, атропин не только снимает этот спазм и усиленную моторику, но вызывает на некоторое время полное расслабление и прекращение сокращений. Такое полное расслабление гладкой мышцы в результате блокады ее холинорецепторов можно объяснить тем, что во время усиленной ее деятельности, происходящей под влиянием возбуждения холинорецепторов, в тканях накапливаются какие-то вещества, действующие в обратном тормозящем направлении и действие которых проявляется полностью, когда возбуждение холинорецепторов устранено.

М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

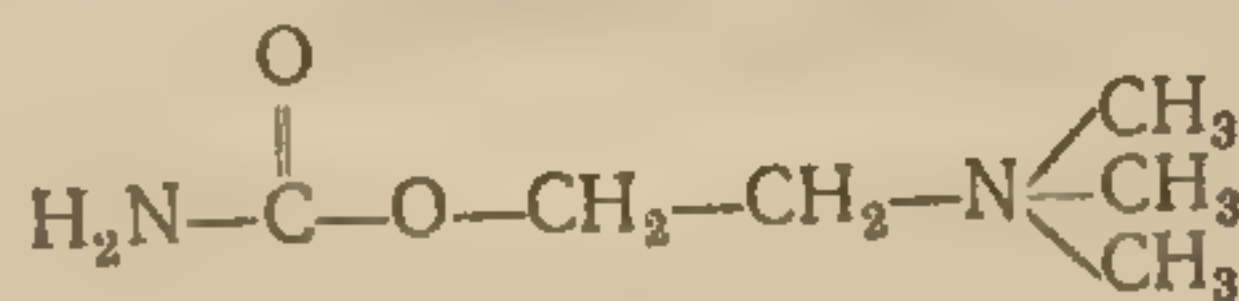
При рассмотрении избирательного действия холиномиметиков и холинолитиков исходят из предположения, что у большинства из них это действие основано на некотором сходстве их строения с ацетилхолином, дающем им возможность реагировать с теми же функциональными центрами рецепторов, с которыми реагирует сам ацетилхолин.

В молекуле всех холиномиметиков, действующих на М-холинорецепторы, имеется положительно заряженная «аммонийная головка» на том же расстоянии от нее, как у ацетилхолина ($\sim 0,3$ нм), — кислород, заключенный между двумя углеродными атомами, а у большинства из них еще активный центр, соответствующий карбонильному кислороду ацетилхолина.

Очевидно, в молекуле М-холинорецептора, на том же расстоянии друг от друга, расположены активные центры, которые участвуют в реакции с агонистом.

М-Н-холиномиметик карбахолин

Если вещество по своей структуре лишь мало отличается от ацетилхолина и сохранены как общие габариты его молекулы, так и взаимное расположение активных центров, то у него сохраняются как Н-, так и М-холиномиметические свойства, т. е. такая же способность, как у ацетилхолина, реагировать и с М-, и с Н-холинорецепторами. К подобным веществам относится сложный эфир холина и карбаминовой кислоты, так называемый карбахолин:



Карбахолин

Карбахолин оказывает сходное с ацетилхолином по характеру, но несколько более слабое возбуждающее действие как на М-, так и на Н-холинорецепторы и потому может быть назван М — Н-холиномиметиком. В отличие от ацетилхолина карбахолин не омыляется ацетилхолинэстеразой и другими эстеразами, и поэтому действие его на организм гораздо продолжительнее ацетилхолина. По той же причине карбахолин эффективен не только при внутривенном, но и при подкожном введении, а также и при приеме внутрь, хотя, как и другие четвертичные аммонийные основания, он плохо всасывается слизистой кишкой. При резорбтивном действии карбахолина наблюдается сужение зрачков, усиление перистальтики, слюнотечение и усиление секреции других желез, получающих холинергическую иннервацию, замедление пульса и падение кровяного давления, а при больших дозах — бронхоспазм и непроизвольное мочеиспускание.

Все эти эффекты являются результатом воздействия карбахолина на М-холинорецепторы и легко снимаются М-холинолитиком атропином. Однако карбахолин, как и ацетилхолин, реагирует не только с мускариновыми, но и с никотиническими холинорецепторами, но, так как последние менее чувствительны

к циркулирующим в крови холиномиметикам, на первый план выступает влияние карбахолина на М-холинорецепторы. Действие карбахолина на Н-холинорецепторы полностью проявляется лишь после предварительного блокирования М-холинорецепторов. Карбахолин, введенный в достаточно высоких дозах атропинизированному животному, благодаря действию на Н-холинорецепторы вызывает повышение кровяного давления («инверсный эффект») вследствие возбуждения симпатических ганглиев и выхода адреналина из надпочечников. В этом эффекте принимает участие рефлекс с каротидных клубочков (*glomus caroticum*) и, вероятно, также выход норадреналина из окончаний симпатических нервов.

Карбахолин имеет малое терапевтическое применение. В частности, он использовался в глазной практике как миотическое средство, но, как плохо всасывающийся из конъюнктивального мешка, уступает пилокарпину. Большее значение имеет карбахолин в экспериментах для фармакологического анализа. В частности, он успешно был использован нашими сотрудниками для получения желудочной секреции, вызываемой возбуждением блуждающих нервов [Заводская И. С., 1963], а также для выявления холинорецепторов в коронарных сосудах человека [Поскаленко А. Н., 1948].

Более значительные изменения структуры ацетилхолина, особенно касающиеся средней части молекулы, на концах которой расположены активные центры (азот и эфирный кислород с карбонильной группой), могут привести к резкому ослаблению сродства к одному из видов холинорецепторов с сохранением сродства к другому. При этом получают вещества с избирательным действием на М- или Н-холинорецепторы, т. е. М-холиномиметики и холинолитики или Н-холиномиметики и холинолитики.

Для того чтобы холиномиметик обладал преимущественно М-холиноактивностью, необходимо сохранение его сродства к М-холинорецепторам при отсутствии сродства к Н-холинорецепторам. Для сродства к М-холинорецепторам особое значение имеет расстояние между активными центрами молекулы, т. е. расстояние между азотом и эфирным кислородом.

У ацетилхолина и у всех близких к нему веществ, обладающих М-холиномиметической активностью, эти центры отделены друг от друга двумя углеродными атомами, иначе говоря, тремя межатомными промежутками, т. е. находятся на расстоянии около 0,3 нм. При увеличении или уменьшении числа этих атомов М-холиномиметическая активность резко падает.

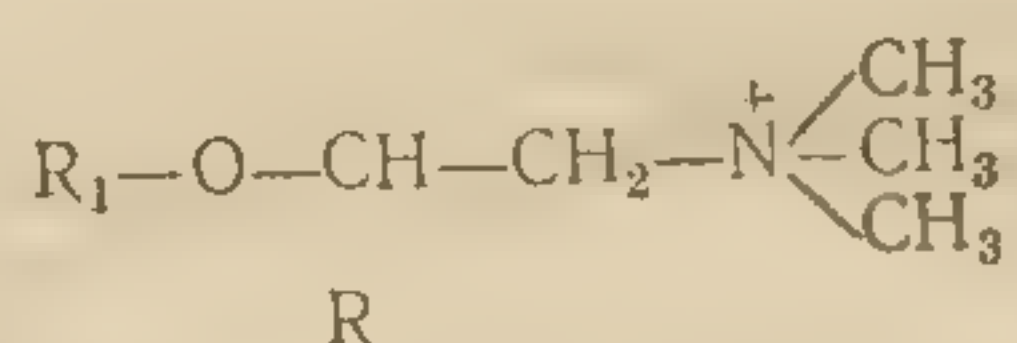
Наконец, у большинства М-холиномиметиков имеется еще третья активная группа, соответствующая по расположению карбонильному кислороду ацетилхолина. Следует думать, что активные группы М-холинорецепторов, реагирующие с активными группами холиномиметиков, отстоят друг от друга на та-

ком же расстоянии, что и у ацетилхолина, и что для возбуждения деформации рецептора необходима реакция всех активных центров.

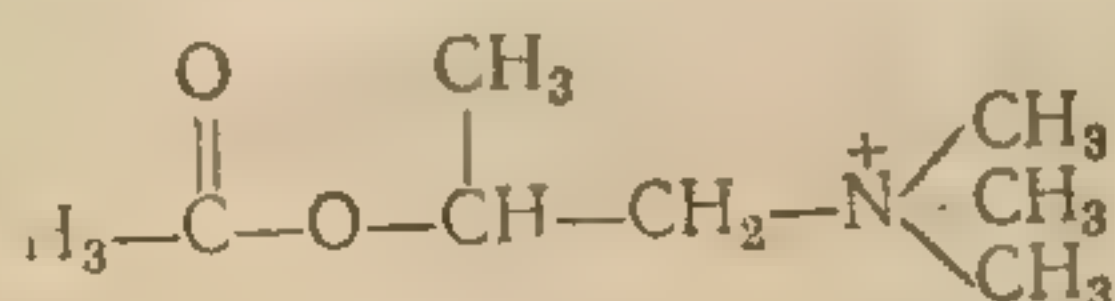
Избирательные М-холиномиметики

Структура ряда холиномиметиков, обладающих избирательным действием на М-холинорецепторы, т. е. лишенных сродства к Н-холинорецепторам, характерна наличием отщепления у углерода, ближайшего к эфирному кислороду, т. е. в β-положении относительно азота.

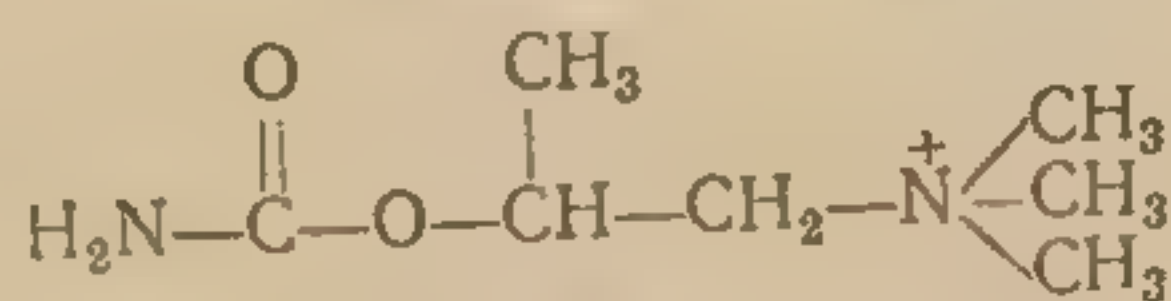
Общая формула М-холиномиметиков избирательного действия:



Такой структурой обладают М-холиномиметики, наиболее близкие по строению к ацетилхолину, — β-мехолин (метахолин) и бетанехол.



Мехолин



Бетанехол

У обоих этих сложных эфиров расстояние между азотом и эфирным и карбонильным кислородом такое же, как у ацетилхолина, но они отличаются: первый от ацетилхолина, а второй от карбахолина наличием дополнительной метильной группы в спиртовой части молекулы, в β-положении относительно азота. Очевидно, что эта метильная группа препятствует реакции мехолина и бетанехола с Н-холинорецепторами. Сродство этих веществ с М-холинорецепторами почти полностью сохранено, и они мало уступают по своей М-холиномиметической активности ацетилхолину и карбахолину соответственно. Однако благодаря отсутствию реакции с Н-холинорецепторами их М-холиномиметическая активность является избирательной.

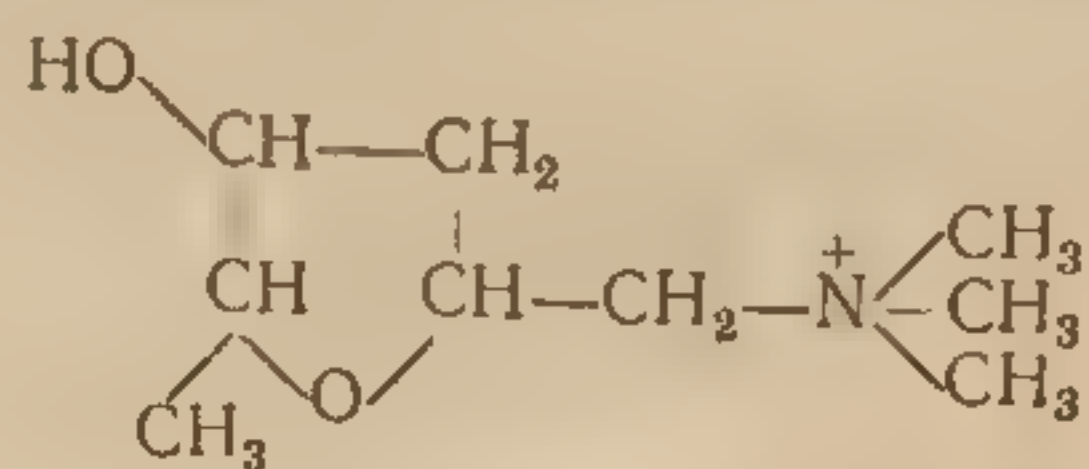
Эти М-холиномиметики отличаются от ацетилхолина также большой стойкостью в организме. Мехолин разрушается ацетилхолинэстеразой, но с меньшей скоростью, чем ацетилхолин. Бетанехол, являясь, как и карбахолин, эстером карбаминовой кислоты, подобно ему стоек к холинэстеразам. Поэтому мехолин активен не только при внутривенном, но и при подкожном, а бетанехол — и при пероральном введении.

Для того чтобы лишить ацетилхолин и близкие к нему вещества Н-холинолитической активности, метильная группа должна быть введена непременно в β -положении, т. е. у углерода, ближайшего к кислороду эфирной связи.

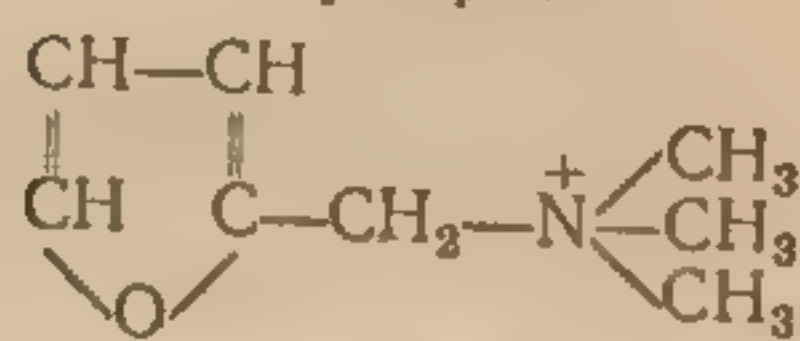
При введении метильной группы в α -положении относительно азота образуется соединение α -метилхолин, обладающий сравнительно слабой М-холиномиметической активностью и с выраженным Н-холиномиметическим действием. Существенное значение имеет пространственное положение метильной группы, вводимой в β -положении. Благодаря создающейся асимметрии углерода возможны две стереоизомерные формы мехолина. Избирательным М-холинолитическим действием обладает лишь 1(+)-изомер. Такая зависимость действия М-холиномиметиков от пространственных особенностей строения молекулы свидетельствует о том, что функциональные группы М-холинорецепторов занимают определенное пространственное расположение в асимметрической части структуры и что реакция между агонистом и М-холинорецептором происходит по крайней мере в 3 точках.

Избирательными М-холиномиметиками, более отдаленными по своей структуре от ацетилхолина, являются мускарин, бензамон (фурамон), препарат 2268F и ацеклидин.

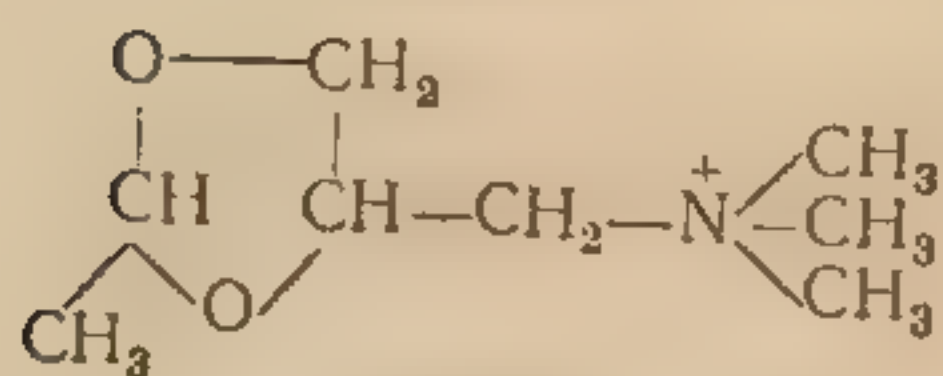
Молекулы первых трех не содержат сложной эфирной связи, но они, как и ацетилхолин, имеют триметильную аммоний-



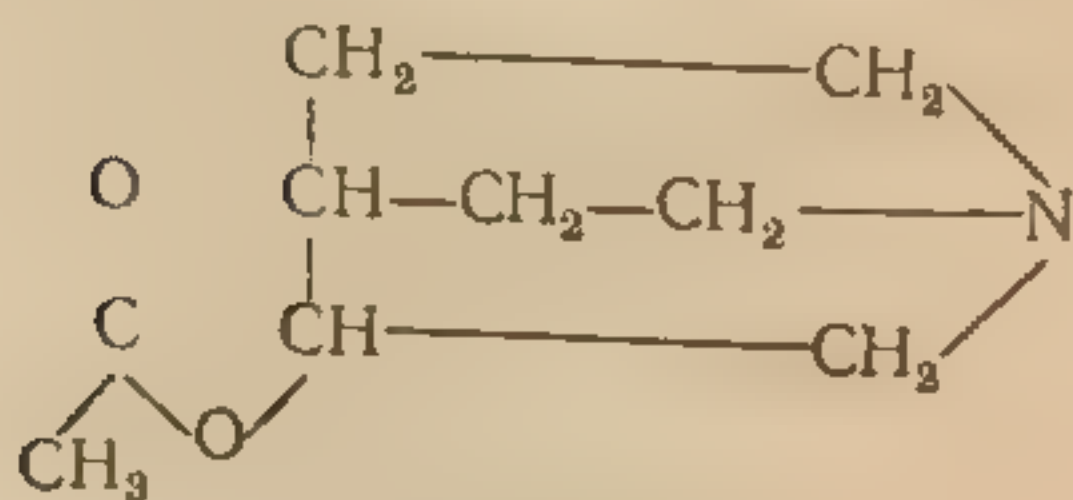
Мускарин



Бензамон



2268F



Ацеклидин

ную головку, а на расстоянии трех межатомных промежутков от нее атом кислорода, стоящий между смежными углеродами, который заключен в отличие от ацетилхолина в гетероциклическое кольцо. Расположение этих активных центров на том же расстоянии, как у ацетилхолина, обеспечивает им сродство к М-холинорецепторам. Примечательно, что углерод, ближайший к кислороду этих соединений, как у мехолина, имеет ответвление. Как и у мехолина, пространственное расположение атомов к этому углероду имеет решающее значение для избирательности действия. Так, избирательным М-холинолитическим действием обладает лишь естественный мускарин — алкалоид мухомора, в то время как его синтетически полученный оптический изомер, имеющий иное пространственное расположение атомов у этого углерода, обладает значительно меньшей М-холиномиметической избирательностью. Мускарин, который дал название избирательному действию этих веществ, имеет лишь токсикологическое значение и применяется только в экспериментах.

Ацеклидин — М-холиномиметик, синтезированный и введенный в практику ВНИХФИ, как и ацетилхолин и мехолин, является сложным эфиром уксусной кислоты и аминспирта. Подобно им в его молекуле между азотом и кислородом эфирной связи стоят два углеродных атома. Спиртовая часть молекулы ацеклидина имеет циклическую структуру (хинонуклеидиновую), причем в ней ближайший к кислороду атом углерода имеет ответвление. В отличие от вышеназванных М-холиномиметиков ацеклидин — третичный амин и потому хорошо всасывается слизистыми.

Таким образом, у всех рассмотренных М-холиномиметиков активные центры (азот и кислород) отстоят друг от друга приблизительно на том же расстоянии, как и у ацетилхолина, что обеспечивает им реакции с соответствующими центрами М-холинорецептора. У всех этих соединений имеется и третий «активный центр» в виде карбонильного кислорода или на его месте группы CH—OH , —N , —O— , или группы $=\text{CH}$. По-видимому, эти «третьи» центры вступают в реакцию с одной и той же функциональной группой рецепторов. У всех этих веществ у углерода спиртовой части молекулы, ближайшего к кислороду, имеется ответвление.

Очевидно, эта последняя особенность препятствует реакции с Н-холинорецепторами и обуславливает их М-холиномиметическую избирательность.

Значительно дальше от ацетилхолина по химическому строению стоят растительные алкалоиды пилокарпин и ареколин, обладающие избирательным М-холиномиметическим действием. Пилокарпин успешно применяется как миотическое средство. Будучи третичным амином, он лучше всасывается из конъюнктивного мешка, чем карбахолин и бензамон.

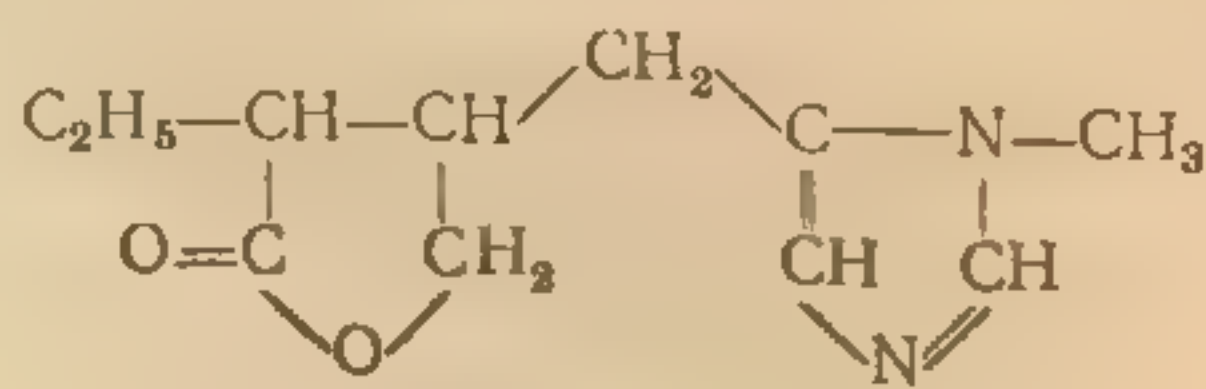
Ареколин — тоже третичный амин. Он липоидорастворим и потому хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и, действуя на центральные М-холинорецепторы, вызывает характерный тремор. Советские фармакологи используют ареколин при изучении центральных М-холинорецепторов. Малое структурное сходство пилокарпина и ареколина с ацетилхолином и с большинством близких к нему по действию веществ не позволяет использовать строение алкалоидов для обоснованных заключений о связи между их строением и действием на холинорецепторы.

Возможно, что эти вещества не реагируют с активными центрами холинорецепторов, а действуют на другие точки молекулы холинорецептора или на другие звенья холинореактивных систем.

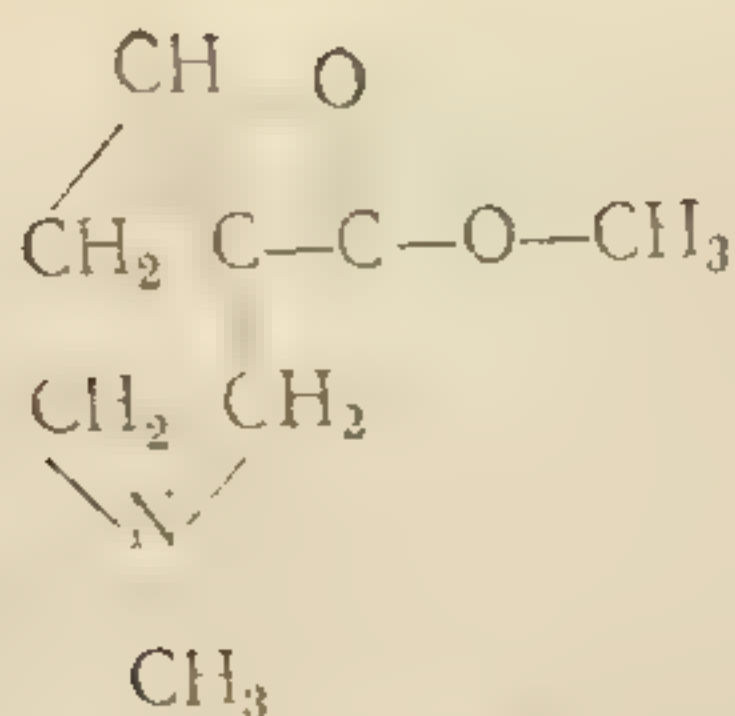
Однако можно указать и на некоторое сходство пилокарпина и ареколина с другими М-холиномиметиками.

На первый взгляд, у пилокарпина такого сходства нет вовсе. Его молекула состоит из имидазольного и лактонового колец, соединенных между собой метиленовым мостиком. Между атомами азота имидазольного кольца и кислорода лактонового стоят не 2, а 5 углеродных атомов. Однако если вращать эти кольца вокруг метиленового мостика, то можно приблизить друг к другу углеродные атомы, ближайшие к азоту и кислороду, на расстояние, соответствующее расстоянию между теми же атомами у ацетилхолина. При таком расположении атомов молекулы пилокарпина расстояние между активными центрами оказывается таким, которое характерно для других М-холиномиметиков; причем имеется и ответвление у ближайшего к кислороду атома, обеспечивающее избирательность этого действия.

Совершенно своеобразное для холиномиметика строение имеет ареколин. Он является сложным эфиром, содержащим аминогруппу, но последняя находится не в спиртовой части молекулы, как у других М-холиномиметиков, а в кислотной. При этом между азотом аминокислоты и карбонильной ее группой расположены 2 углеродных атома, т. е. столько же, как в других М-холиномиметических эстерах между азотом аминокислоты и кислородом эфирной связи, а соседний с карбонильной группой углерод имеет ответвление.

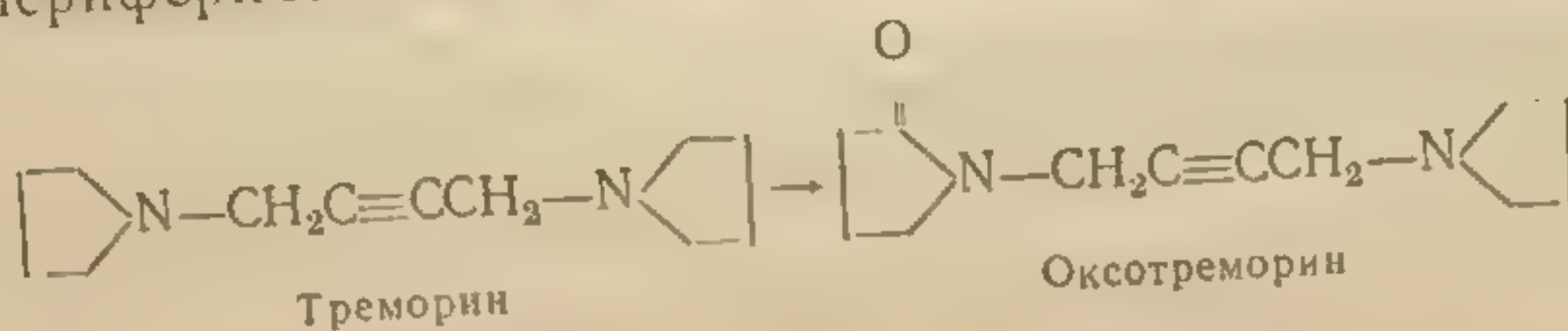


Пилокарпин



Ареколин

Среди М-холиномиметических средств имеется своеобразное соединение — так называемый треморин, применяемый за рубежом для получения экспериментального гиперкинеза, который, по-видимому, является результатом возбуждения центральных М-холинорецепторов. В организме треморин превращается в оксотреморин, который обладает как центральным, так и периферическим М-холиномиметическим действием.



Треморин

Оксотреморин

ХОЛИНОЛИТИКИ

М-Н-холинолитики

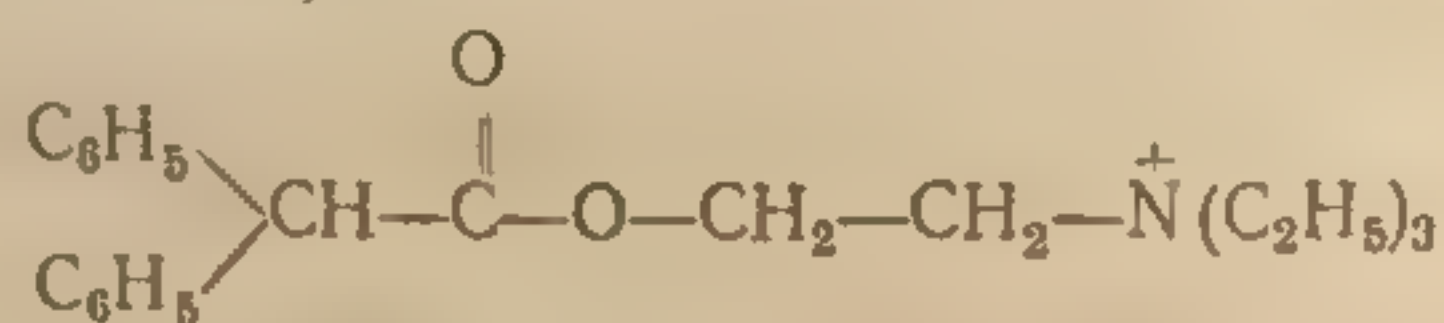
При увеличении габаритов молекулы самого ацетилхолина или близких к нему холиномиметиков за счет присоединений к ней гидрофобных радикалов холиномиметическое действие вещества может смениться на холинолитическое. Эта закономерность была показана нами в совместной статье с М. Л. Беленьким в 1953 г. и в настоящее время является общепризнанной. Следует заметить, что если сами присоединяемые радикалы не содержат активных групп и не меняется строение средней части молекулы ацетилхолина, то у вещества сохраняется способность реагировать как с Н-, так и с М-холинорецепторами, и, блокируя их, оно оказывает как М-холинолитическое, так и Н-холинолитическое действие, т. е. является М-Н-холинолитиком.

Механизм холинолитического действия подобных веществ можно себе представить следующим образом. Их способность полностью связываться со всеми активными группами, с которыми связывается ацетилхолин, т. е. как с М-, так и с Н-холинорецепторами, объясняется наличием у них сходных с ацетилхолином активных групп: положительно заряженного азота, а на определенном расстоянии от него эфирного кислорода и карбонильной группы. Однако реакция этих групп с соответствующими группами рецептора не вызывает их возбуждения. По-видимому, это объясняется тем, что присоединенные к молекуле

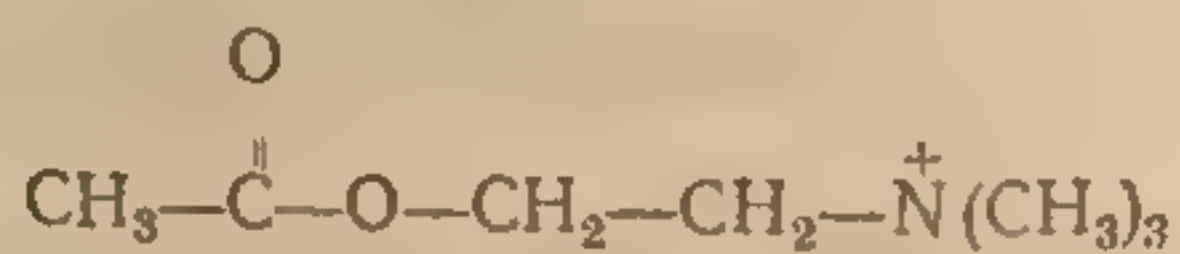
радикалы соединяют связями Ван-дер-Ваальса белковую молекулу рецептора в зонах, окружающих активные группы, и тем препятствуют ее деформации. Благодаря этому не происходит повышения проницаемости мембраны к ионам натрия и не наступает деполяризация, т. е. отсутствует возбуждающий холинотический эффект. Между тем активные центры рецептора связаны, и рецептор в целом защищен от действия ацетилхолина, т. е. имеется холинолитический эффект.

По современным представлениям, подобные холинолитики являются прямыми конкурентными антагонистами ацетилхолина.

Одним из наиболее простых по своей структуре холинолитиков этой группы является йодэтилат диэтиламиноэтилдифенилацетата (ИЭМ-196).



ИЭМ-196



Ацетилхолин

Как видно из формулы, средняя часть молекулы, начиная от азота до карбонильной группы, тождественная с таковой у ацетилхолина, но к этой части молекулы, в отличие от ацетилхолина, присоединены более «громоздкие» радикалы: этиловые радикалы вместо метиловых у азота и дифенилметиленовая группа вместо метильного радикала у карбонила.

Весьма вероятно, что эти громоздкие гидрофобные радикалы создаваемыми ими связями Ван-дер-Ваальса препятствуют деформации холинорецепторов, с которыми реагируют эти холинолитики своими активными центрами (схема 3).

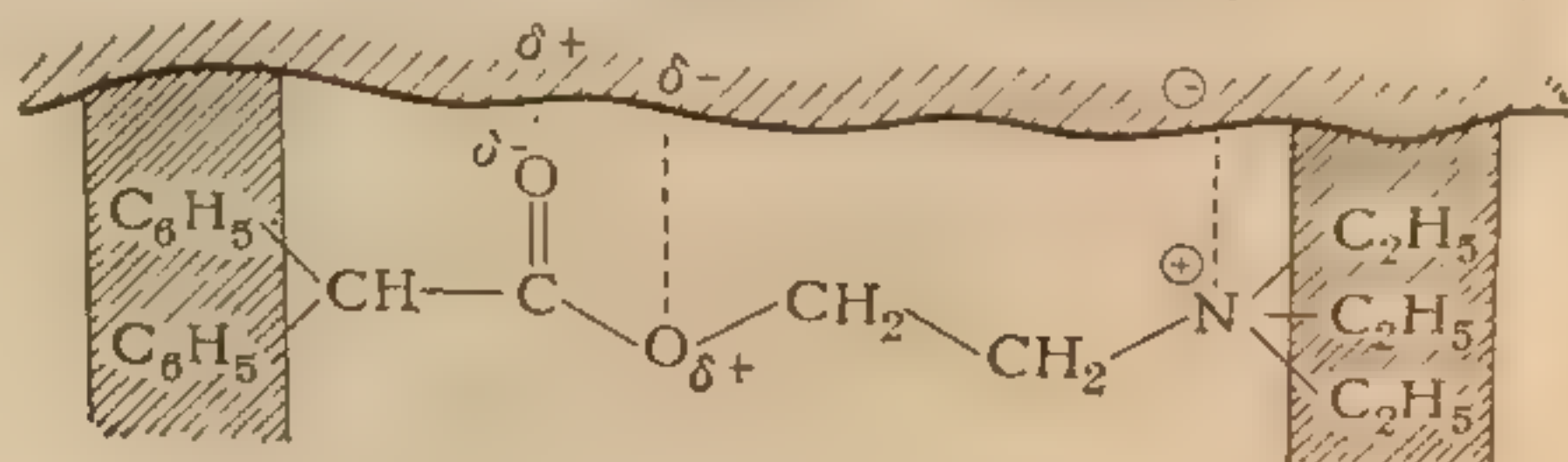
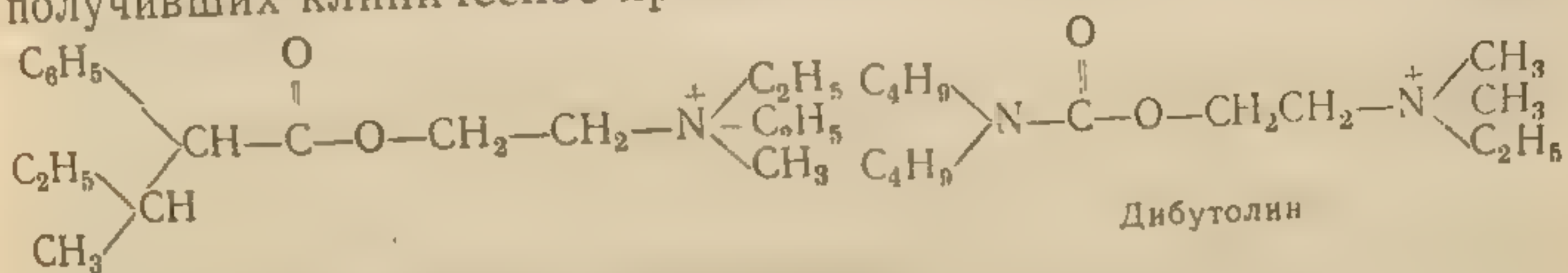


Схема 3. Холинолитическое действие диэтиламиноэтилдифенилацетата (ИЭМ-196).

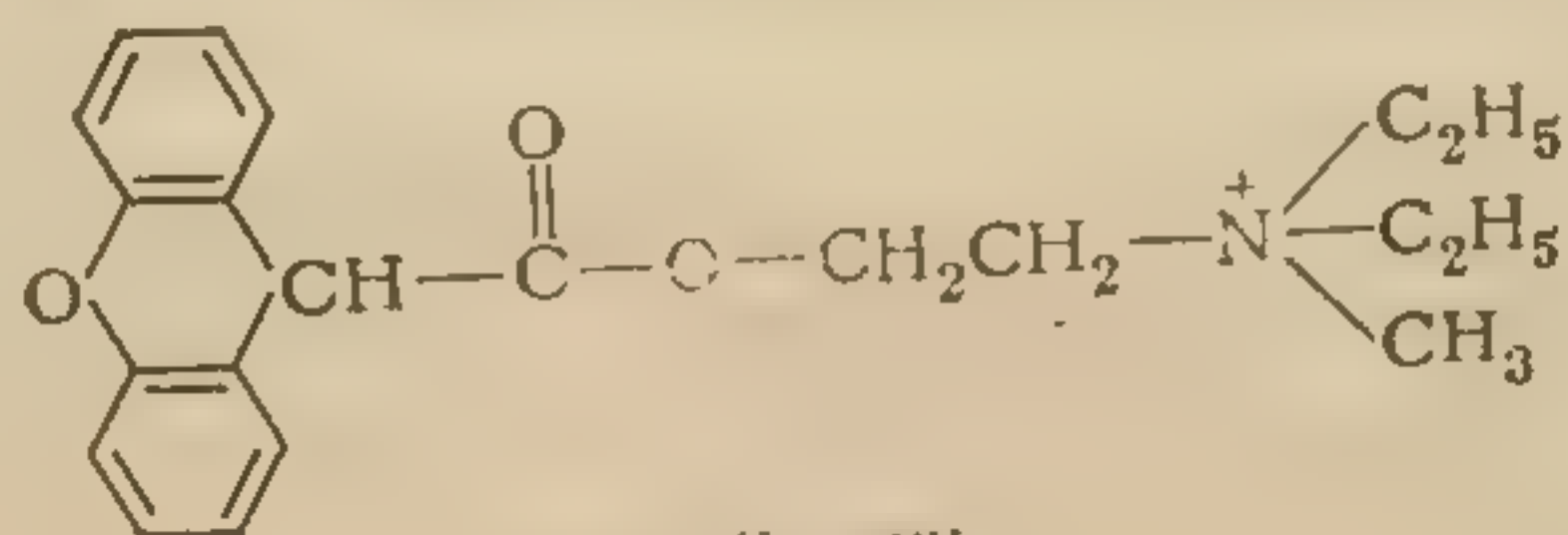
Заштрихованы области образования связей Ван-дер-Ваальса.

ИЭМ-196 — одно из наиболее близких по структуре к ацетилхолину холинолитических веществ, обладающих как М-, так и Н-холинолитическим действием, но это не единственное холинолитическое вещество такого рода. За последние два десяти-

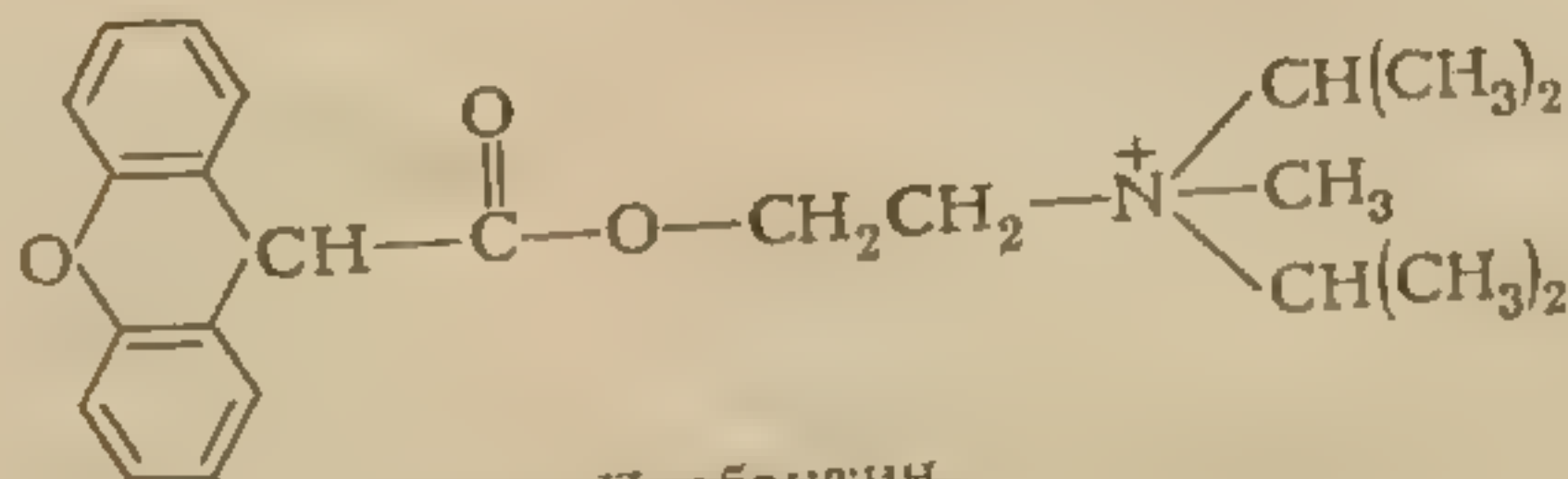
летия различными лабораториями и фирмами синтезировано большое количество соединений в расчете на их атропиноподобное (М-холинолитическое) действие. Среди них имеется ряд препаратов, имеющих основные структурные черты, сходные с ИЭМ-196, т. е. такую же, как у ацетилхолина, «среднюю» часть молекулы с присоединенными к ней радикалами, способными создавать связи Ван-дер-Ваальса. Все эти препараты обладают как М-, так и Н-холинолитическим действием и, таким образом, могут быть названы М—Н-холинолитиками. У многих из них ганглиолитическое (Н-холинолитическое) и атропиноподобное (М-холинолитическое) действие выражено сильнее, чем у ИЭМ-196. Будучи, как и последний, четвертичными аммонийными соединениями, они не обладают центральным холинолитическим действием. Ниже приводятся названия и структурные формулы некоторых из подобных препаратов, получивших клиническое применение.



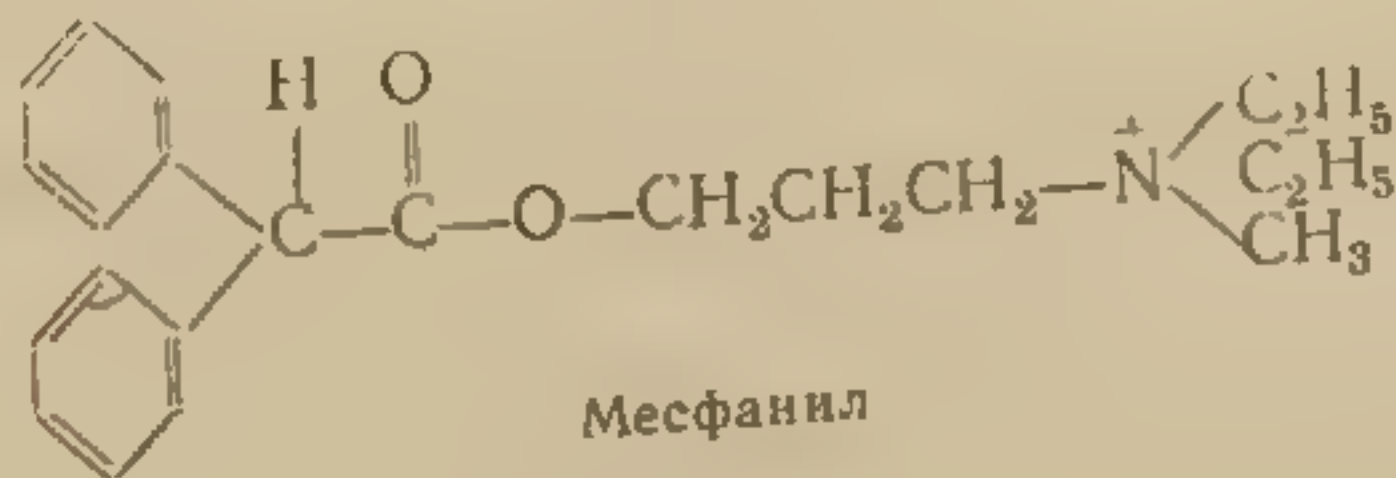
Валетамат



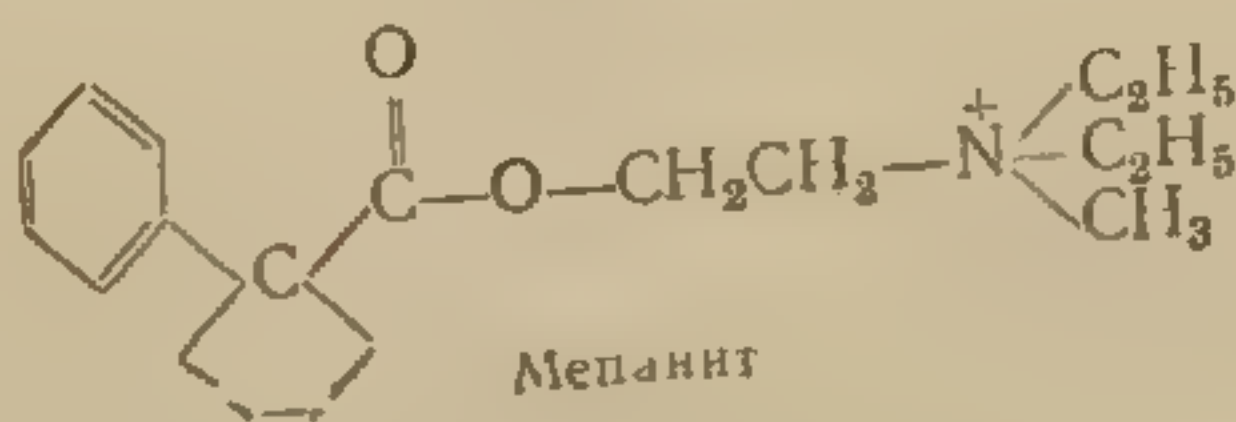
Бантин



Пробантин



Месфанил



Мепанит

Все перечисленные препараты по своему как М-холинолитическому (атропиноподобному), так и Н-холинолитическому (ганглиолитическому) и курареподобному действию, значительно уступают холинолитикам с соответствующим избирательным действием: атропиноподобным веществам, ганглиолитикам и особенно курареподобным препаратам. Поэтому они не могут заменить ни тех, ни других при специальных показаниях к их применению, т. е. когда требуется сильное М- или Н-холинолитическое действие. Однако имеются патологические состояния, при которых вполне обоснованно одновременное блокирование как ганглионарных, так и периферических М-холинорецепторов. К таким патологическим состояниям относится язвенная болезнь. Частичное блокирование симпатических ганглиев защищает слизистую желудка от рефлексов, поступающих по симпатическим путям и способных при чрезвычайной интенсивности нарушить трофику слизистой. Блокирование же М-холинорецепторов желудка уменьшает секрецию желудочного сока, углубляющую язвенное поражение слизистой [Аничков С. В. и Заводская И. С., 1965].

Вещества этой группы представляют собой «утяжеленный» ацетилхолин и, как и последний, являются четвертичными аммонийными соединениями. Поэтому они мало проникают через гематоэнцефалический барьер и не обладают центральным действием. При превращении этих соединений в соответствующие третичные амины они приобретают центральное холинолитическое действие. Подобно четвертичным соединениям этой группы третичные соединения обладают как М-, так и Н-холинолитическим действием.

В 30-х годах солянокислая соль дифенилуксусного эстера диаминоэтанола, имеющего такое строение, была предложена за рубежом в качестве препарата, обладающего атропиноподобным действием под названием «тразентин». В советской литературе он известен под названием «спазмолитин».

Периферическое холинолитическое действие спазмолитина было подробно изучено в нашей лаборатории, причем были впервые обнаружены у этого соединения ганглиоблокирующие свойства, превосходящие по силе ранее известное у него атропиноподобное действие. Ганглиоблокирующее действие спазмолитина сравнивали с его М-холинолитическим действием в опытах на кошках с раздражением периферического конца перерезанного блуждающего нерва при регистрации перистальтики кишечника и ритма сердца.

Внутривенное введение кошкам спазмолитина в дозе 2—3 мг/кг блокировало вызываемое раздражением вагуса замедление ритма сердца, а введение 3—5 мг/кг — возбуждающее действие его на моторику кишечника. В то же время эти дозы были недостаточны, чтобы предупредить действие ацетилхолина на сердце и кишечник. Чтобы предотвратить это действие

(М-холинолитический эффект), требовалось 5 мг/кг для сердца и 10 мг/кг для кишечника. Следовательно, блокирующее действие сравнительно малых доз спазмолитина зависело от ганглиолитического эффекта (Н-холинолитического действия), а не от атропиноподобного М-холинолитического действия.

Судя по приведенным дозам, ганглиоблокирующее действие спазмолитина в 2 раза превышает его атропиноподобное действие. Согласно этим опытам на изолированной кишке кошки он по своему М-холинолитическому действию в 50 раз уступает атропину.

Подобно другим сложным эфирам аминоспиртов, являющихся третичными аминами, спазмолитин в отличие от четвертичных аммонийных оснований обладает высокой липодорастворимостью и капилляроактивностью. Липодорастворимость обеспечивает ему возможность проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать центральное холинолитическое действие. С этими же физико-химическими свойствами связаны также некоторые фармакологические свойства спазмолитина, отличающие препарат от его четвертичного производного. Он обладает выраженным миотропным спазмолитическим действием, а также местными анестезирующими свойствами. Миотропное спазмолитическое действие характеризуется способностью снимать спазм гладкой мышцы, вызываемый хлористым барием. Местноанестезирующее действие по силе не уступает таковому новокаина.

Центральное холинолитическое действие спазмолитина было предметом исследования ряда сотрудников нашего отдела, причем испытывались как его Н-, так и М-холинолитические свойства. О центральном Н-холинолитическом действии судили по его способности снимать вызванные никотином судороги, о центральном М-холинолитическом действии — по влиянию на ареколиновый гиперкинез. Опыты на различных животных показали, что спазмолитин обладает как Н-, так и М-центральным холинолитическим действием, но, как и в его периферическом действии, центральное Н-холинолитическое действие проявляется над М-холинолитическим, и последнее проявляется лишь при применении более высоких доз. Так, по опытам на мышцах, внутрибрюшинное введение препарата в дозе 57 мг/кг предупреждало никотиновые судороги и только 84 мг/кг — ареколиновый гиперкинез.

Сопоставление всех полученных нами данных по фармакологии спазмолитина и сравнение его с препаратом ИЭМ-196 показывают, что переход от холинолитика, являющегося солью четвертичного аммонийного основания, к третичному амину, кватернизированным производным которого оно является, не лишает его М — Н-холинолитических свойств.

Близким к спазмолитину как по строению, так и по действию является ряд эстеров аминоспиртов и ароматических

кислот. Являясь третичными аминами, они подобно спазмолитину, наряду с холинолитическим, оказывают миотропно-спазмолитическое и местноанестезирующее действие. Вместе с тем, кроме периферического, они обладают и центральным М-Н-холинолитическим действием.

В табл. 2 приведены структурные формулы некоторых веществ этого ряда, нашедших применение в Советском Союзе. В той же таблице приведены результаты фармакологического обследования этих препаратов, выполненных в нашем отделе П. П. Денисенко в опытах на мышах (активность спазмолитина принята за единицу).

Из данных, приведенных в таблице, видно, как изменяется холинолитическая активность спазмолитина при внесении в его молекулу некоторых изменений.

При замене кислорода эфирной связи на серу (тифен) несколько возрастает как Н-, так и М-холинолитическое действие. Согласно данным М. Д. Машковского (1967), спазмолитическое действие также увеличивается, причем сильнее возрастает действие на М-холинорецепторы.

У пентафена ближайший к карбоксилу углерод так же, как и у апрофена, полностью насыщен. Насыщение это происходит за счет образования циклопентана. При этом М-холинолитическое действие возрастает еще больше, чем у апрофена, а Н-холинолитическое падает. Апрофен и пентафен имеют тот же спиртовой остаток, что и спазмолитин, но иные кислотные остатки. Тропацин же, наоборот, является, как и спазмолитин, эфиром дифенилуксусной кислоты, но вместо диэтиламиноэтилового остатка спиртовую часть его молекулы составляет остаток циклического аминоспирта — тропина, входящего в состав молекулы атропина. Благодаря такому строению действие тропацина несколько приближается к действию атропина, т. е. по сравнению со спазмолитином Н-холинолитическое действие его понижено, а М-холинолитическое значительно выше.

У арпенала и ганглерона, синтезированных под руководством проф. А. И. Мнджаяна, в отличие от спазмолитина, между азотом и кислородом эфирной связи стоят не два, а три углеродных атома. Оба эти холинолитика, согласно опытам М. Я. Михельсона и соотр. (1955), обладают выраженным преимущественным Н-холинолитическим действием, как ганглионарным, так и центральным. Полученные данные подтверждают общую закономерность о том, что увеличение расстояния между азотом и эфирным кислородом больше препятствует реакции с М-, чем с Н-холинорецепторами.

Спазмолитин и другие вещества этого ряда обладают, наряду с холинолитическим, и некоторым прямым спазмолитическим миотропным (папавериноподобным), а также анестезирующим действием. Анестезирующему действию предшествует некоторое раздражение.

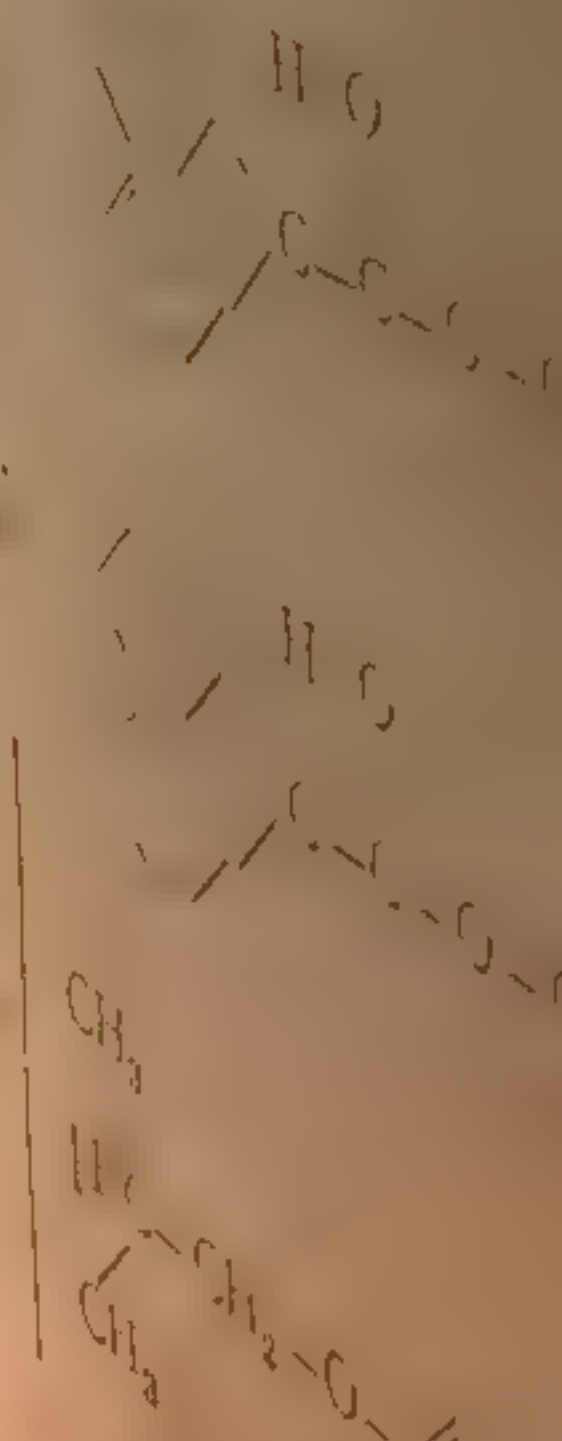


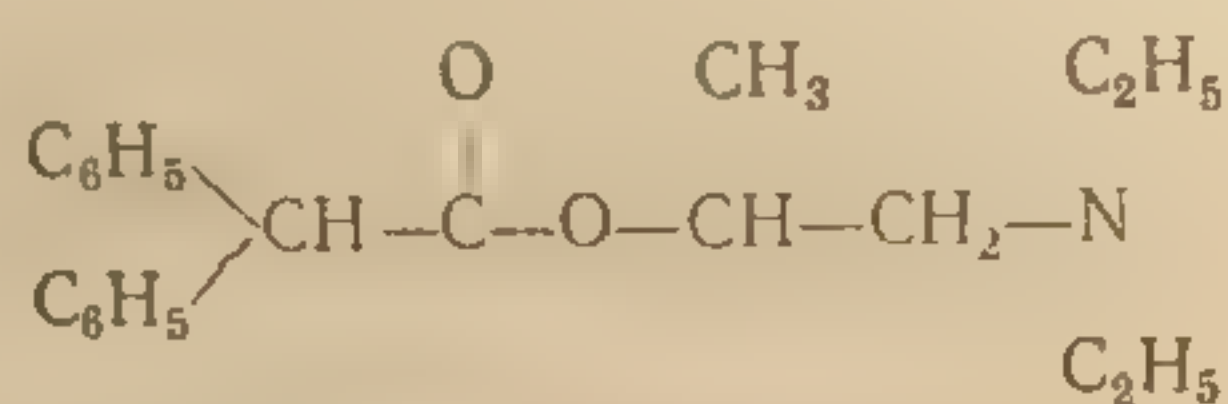
Таблица 2

Центральные Н- и М-холинолитики

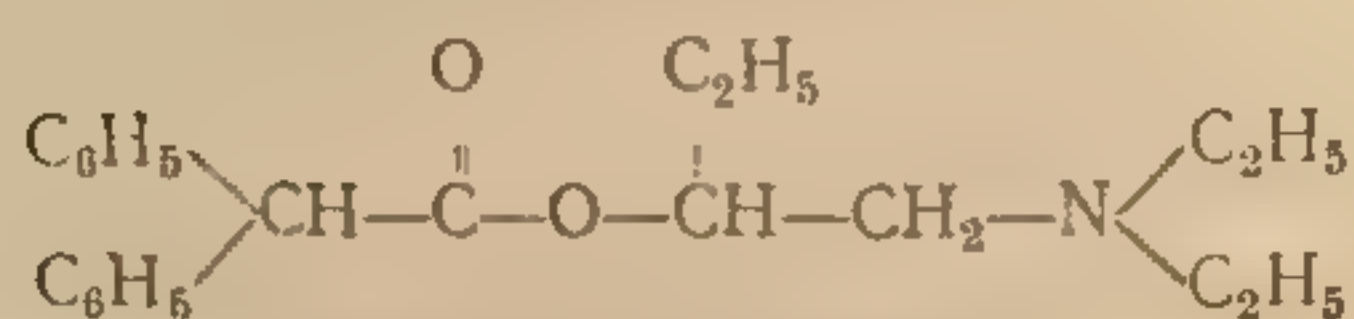
Препарат	Формула	Действие	
		противо-котинное	противоаре-колиновое
Спазмо-лтин		1	1
Тифен		1,4	1,4
Апрофен		1,3	1,8
Пентафен (парпанит)		0,3	2,1
Тропацин		0,6	3,0
Арпенал		—	—
Гангле-рон		—	—

Судя по избирательному действию мехолина на М-холино-рецепторы, естественно было ожидать, что присоединение в средней части молекулы холинолитического метильного радикала в β -положении, т. е. к углеродному атому, ближайшему к эфирному кислороду, лишит молекулу способности реагировать с Н-холинорецепторами, т. е. превратит ее в М-холинолитик избирательного действия.

Исходя из этого представления, в нашем отделе среди других производных спазмолитина был синтезирован β -метилдифацил.



β -Метилдифацил



β -Этилдифацил (этерофен)

Однако фармакологическое обследование не подтвердило нашего предположения. β -Метилдифацил оказался, подобно спазмолитину, Н — М-холинолитиком, превосходящим последний по своей Н-холинолитической активности. ЕД₅₀ противоникотинового центрального действия на мышцах β -метилдифацила равняется 39 мг/кг против 57 мг/кг самого спазмолитина. Введение в его молекулу в β -положении этильного радикала (этерофен) еще больше усиливает Н-холинолитические свойства. Таким образом, наличие разветвленной спиртовой части молекулы холинолитиков в β -положении, в отличие от холиномиметиков, не мешает сродству к Н-холинорецепторам сложных эфиров ароматических кислот. По-видимому, подобное изменение спиртовой части молекулы не может препятствовать связям с Н-холинорецептором, образуемым благодаря наличию громоздких ароматических радикалов в кислотной ее части, создающих дополнительные связи с рецептором.

Таким образом, М-холинолитическим действием обладают сложные эфиры аминоспиртов, у которых, во-первых, между азотом и эфирным кислородом имеется приблизительно такое же расстояние, как в молекуле ацетилхолина, что обеспечивает им реакцию с холинорецепторами обоих видов; во-вторых, в отличие от ацетилхолина как кислотная, так у большинства из препаратов и спиртовая часть молекулы «утяжелена» дополнительными радикалами. Эти радикалы создают связи Ван-дер-Ваальса с рецептором и тем препятствуют деформации последнего. Благодаря этому реакция ограничивается оккупацией

рецептора, т. е. холинолитическим действием. В отличие от М-холиномиметиков наличие метильного радикала в β -положении не препятствует реакции литиков с Н-холинорецепторами и не создает избирательного М-холинолитического действия. К этой группе относятся как третичные амины, так и соли четвертичных оснований. Последние обладают более сильным периферическим и лишены центрального холинолитического действия.

Избирательные М-холинолитики

Большой накопленный материал свидетельствует о том, что препятствие к связи холинолитических сложных эфиров с Н-холинорецепторами может быть создано посредством структурного изменения кислотной части молекулы, а именно присоединение гидроксила, т. е. превращение в оксикислоту.

Сложные эфиры аминоспиртов и ароматических оксикислот блокируют М-холинорецепторы и не способны реагировать с Н-холинорецепторами, т. е. обладают избирательным М-холинолитическим действием.

Исследования нашего отдела показали, что в отличие от спазмолитина амизил (синоним — бенактизин) обладает сильным избирательным М-холинолитическим действием и лишен способности связывать Н-холинорецепторы. Амизил является сложным эфиром бензиловой кислоты и диэтиламиноэтанола и отличается от спазмолитина наличием в кислотной части его молекулы гидроксила у углерода, ближайшего к карбонильной группе. Следует думать, что этот гидроксил препятствует молекуле амизила связывать Н-холинорецептор и усиливает ее связь с М-холинорецептором. В пользу такого заключения говорит М-холинолитическое избирательное действие других сложных эфиров аминоспиртов и бензиловой кислоты или других ароматических оксикислот (табл. 3).

К оксикислотам относятся также троповая кислота, сложным эфиром которой являются атропин (эфир тропина) и скополамин (эфир скопина). В этой кислоте гидроксил присоединен к соседнему с карбонилем углероду посредством метиленовой группы.

Очевидно, в этом положении гидроксил препятствует реакции молекулы с Н-холинорецепторами, так как оба алкалоида (как атропин, так и скополамин) относятся к избирательным М-холинолитикам с ничтожным Н-холинолитическим действием. Сильное блокирующее действие на М-холинорецепторы всех перечисленных сложных эфиров оксикислот свидетельствует о том, что гидроксил, имеющийся в кислотной их части, участвует в связывании М-холинорецепторов. При этом имеет значение и его пространственное положение, так как левовращающий изомер атропина — гиосциамин (сложный эфир I-троповой

М-холинолитики — сложные эфиры ароматических оксикислот

Таблица 3

Препарат	Формула	Сложные эфиры
Бензацин	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Бензиловой кислоты и диметиламиноэтанола
Глипин	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{O} \quad \text{CH}_2 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{CH} \quad \text{N} \text{---} \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 \quad \quad \quad \text{CH}_2 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \end{array}$	Бензиловой кислоты и тропина
Гоматропин	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{O} \quad \text{CH}_2 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{CH} \quad \text{N} \text{---} \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{CH}_2 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \end{array}$	Миндальной кислоты и тропина
Эуфталмин	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{O} \quad \text{CH}_2 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{CH} \quad \text{N} \text{---} \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{CH}_2 \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	Миндальной кислоты и тетраметилгидроксипиперидина
Синтропан	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \\ \\ \text{H} \end{array}$	Тропоевой кислоты и 3-диэтиламино-2,2-диметилпропанола
Амизил	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Бензиловой кислоты и диэтиламиноэтанола
Метамизил	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{O} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Бензиловой кислоты и 2-метил-2-диэтиламиноэтанола
Амедин	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	α -циклогексилминдальной кислоты и диметиламиноэтанола

Препарат	Формула	Сложные эфиры
Атропин	$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3) \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array} $	Троповой кислоты и тропина
Скопол-амин	$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3) \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \diagup \quad \diagdown \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \text{O} \end{array} $	Троповой кислоты и скопина

кислоты) как М-холинолитик в несколько десятков раз активнее правовращающего изомера и в 2 раза активнее атропина-рацемата.

Следует напомнить, что пространственное расположение имеет очень большое значение и для активности избирательных М-холиномиметиков, что указывает на асимметричное расположение функциональных групп М-холинорецептора.

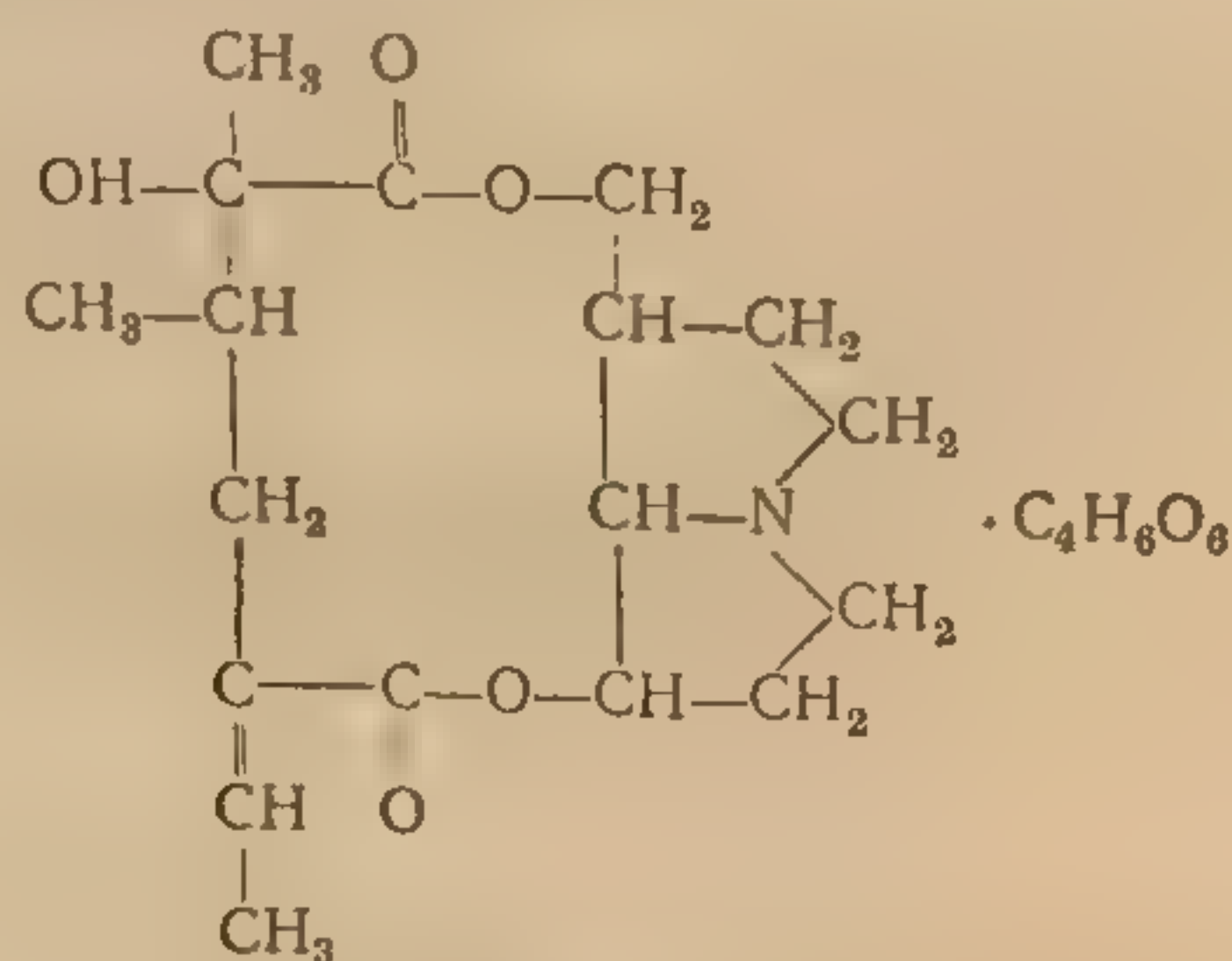
Избирательное М-холинолитическое действие холинолитиков часто называют атропиноподобным действием.

Упомянутые выше М-холинолитики обладают различным по интенсивности М-холинолитическим действием. Очевидно, что отличительные структурные черты сообщают им большее или меньшее сродство к М-холинорецепторам. При этом для силы холинолитического действия имеет значение структура как спиртовой, так и кислотной части молекулы. Так, глипин обладает отличной от амизила спиртовой частью молекулы и превосходит последний по силе холинолитического действия. Атропин же и гоматропин являются оба сложными эфирами тропина и отличаются кислотным компонентом, что обуславливает разницу в их активности: атропин во много раз превосходит гоматропин.

Для более точных выводов о тех особенностях в структуре молекулы холинолитиков, которые способствуют более прочной связи с молекулой холинорецептора и, следовательно, более сильному холинолитическому действию, полезно сравнивать активность соединений, близких между собой по строению. Это соображение побудило нас изучить влияние на М-холинолитическую активность введения различных алифатических радикалов в молекулу амизила. Изменение холинолитической актив-

ности амизила при присоединении к спиртовой части его молекулы алифатических радикалов зависит как от положения углерода, к которому присоединяется радикал, так и от величины радикала. При присоединении алифатического радикала в β -положении М-холинолитическая активность падает, причем это падение тем значительнее, чем больше присоединяемый радикал, так что β -пропиламизил практически уже не обладает М-холинолитическим действием, зато у него появляется центральное Н-холинолитическое действие. Спектроскопическое исследование амизила и его производных, выполненное в нашем отделе, показало, что у соединений этого рода образуется внутримолекулярная водородная связь между гидроксильной и карбонильной группами. Способность образовывать эту связь возрастает при присоединении радикалов в β -положении в зависимости от величины радикала. Это позволяет предположить, что образование подобной связи, ослабляя активность гидроксила, препятствует связыванию молекулы холинолитика с М-холинорецептором.

Иное влияние оказывает присоединение радикала к углероду в α -положении. Синтезированный С. Ф. Торфом и исследованный Н. А. Лосевым (1968) α -метиламизил оказался обладающим более сильным М-холинолитическим действием как периферическим, так и центральным и успешно применяется в клинике как центральный М-холинолитик.



Платифиллин

Своеобразное строение имеет выделенный из кавказского растения крестовника широколистного алкалоид платифиллин. Он имеет пятикольцевую структуру и содержит два свободных карбоксила, т. е. является эстером дикислоты, у которой лишь одна из кислотных групп содержит гидроксил. Следуя общему правилу, платифиллин как сложный эфир аминокспирта с оксикислотой оказывает преимущественное М-холинолитическое действие, но имеет также некоторое, хотя и слабое, Н-холинолитическое (ганглиоблокирующее) действие.

По силе холинолитического действия уступает атропину и большинству М-холинолитиков. Вероятно, это объясняется отсутствием в его молекуле ароматического кольца.

Платифиллин блокирует преимущественно холинорецепторы гладких мышц и потому особенно показан при спазмах гладкой мускулатуры.

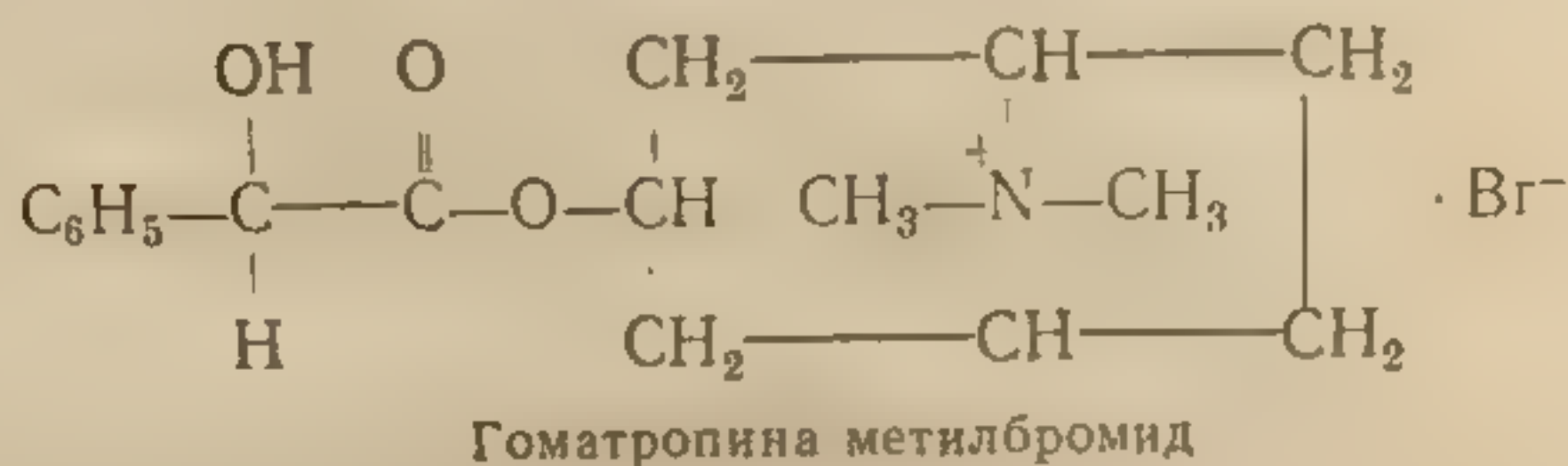
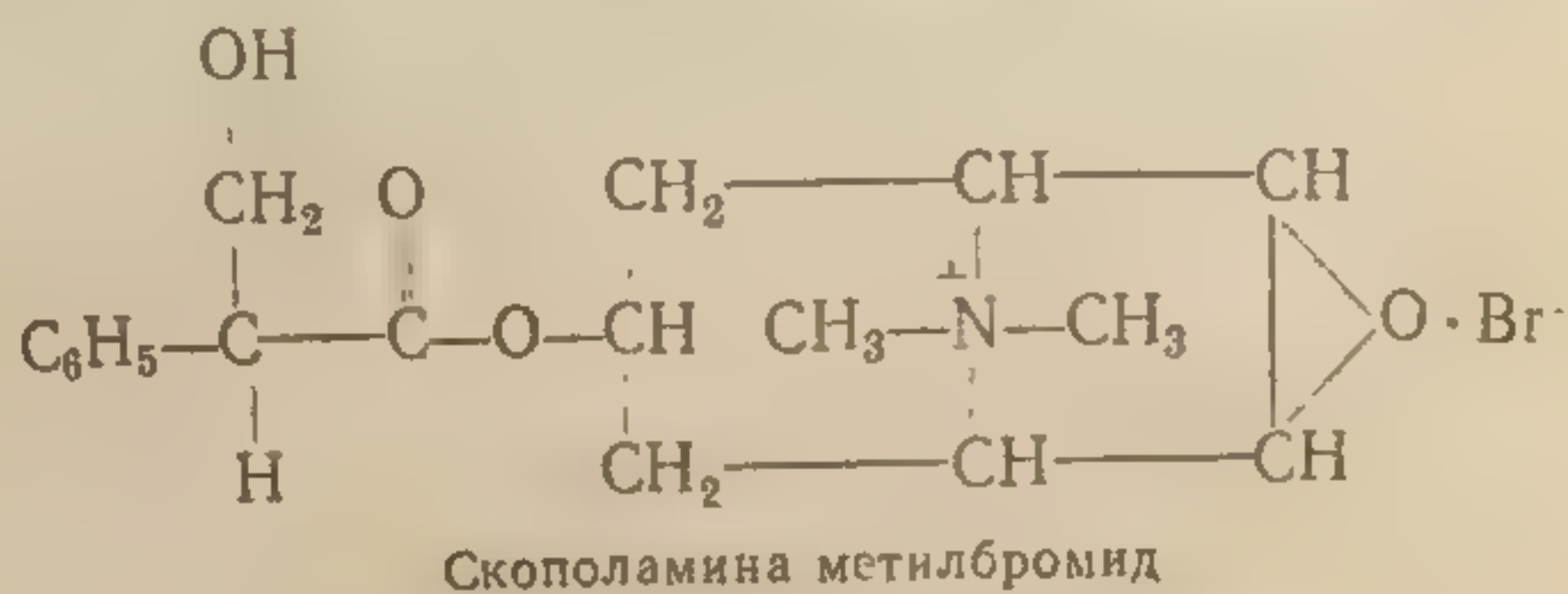
**Четвертичные производные
избирательных М-холинолитиков,
обладающие М-Н-холинолитическим действием**

Значительные изменения в характере действия холинолитиков происходят при превращении третичных аминов в аналогичные четвертичные аммонийные основания. При этом, т. е. при так называемой кватернизации, к азоту присоединяется дополнительный радикал и получается соль образующегося аммонийного основания. Таким образом, из амизила получают йодметилат и йодэтилат амизила, из бензацина — его йодметилат метацин, из атропина — метилнитрат атропина, из гоматропина — бромметилат гоматропина и т. д. Полученные при такой кватернизации препараты вследствие их малой липоидорастворимости и благодаря этому малой способности проникать через гематоэнцефалический барьер обладают очень слабым по сравнению с исходными веществами центральным действием.

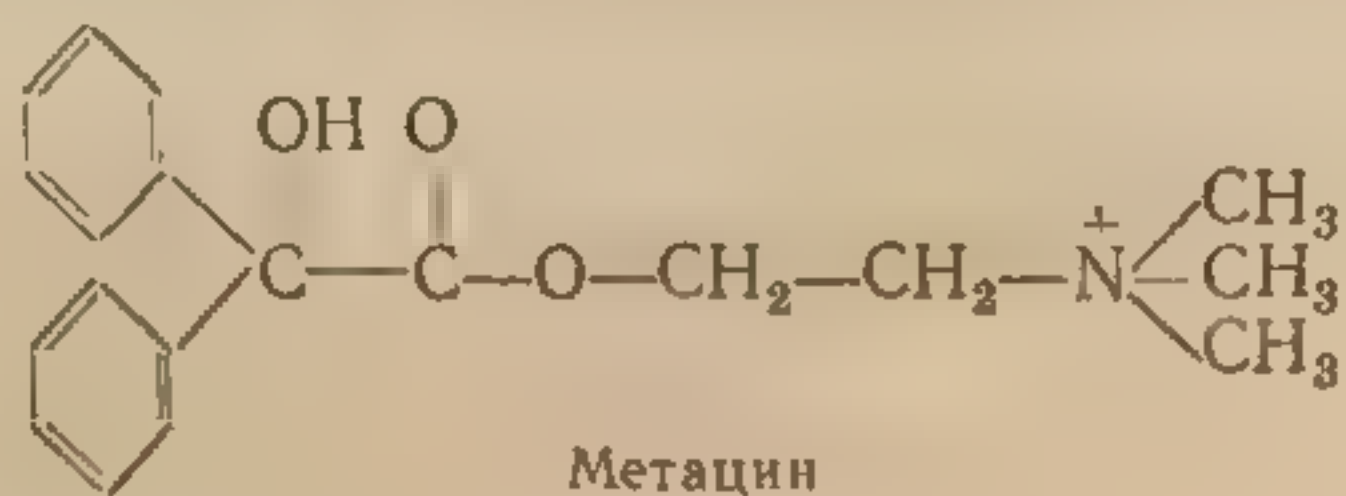
При кватернизации аминогрупп сложных эфиров, обладающих М-холинолитическим действием, вместе с возрастанием их периферического М-холинолитического действия к нему присоединяются Н-холинолитические свойства.

Соли соответствующих аммонийных оснований, кроме блокирования периферических М-холинорецепторов, вызывают блокирование ганглионарных синапсов, а в больших дозах оказывают и курареподобное действие, являясь, таким образом, М — Н-холинолитиками. Для силы Н-холинолитического действия имеет значение величина присоединяемого к азоту радикала, способного, очевидно, образовывать добавочные связи Ван-дер-Ваальса с Н-холинорецептором. Ярko сказывается влияние кватернизации на характер действия атропина, скополамина и гоматропина. Эти алкалоиды являются третичными аминами и, как содержащие в соответствующем месте кислотной части гидроксил, обладают выраженным избирательным М-холинолитическим действием. Четвертичные же их производные, полученные присоединением к их азоту метильной группы: атропина метилнитрат (эумидрин), скополамина метилбромид и гоматропина метилбромид, — отличаются от соответствующих третичных аминов тем, что они практически лишены центрального действия, обладают более сильным периферическим М-холино-

литическим действием, к которому присоединяется некоторый Н-холинолитический ганглиоблокирующий эффект.



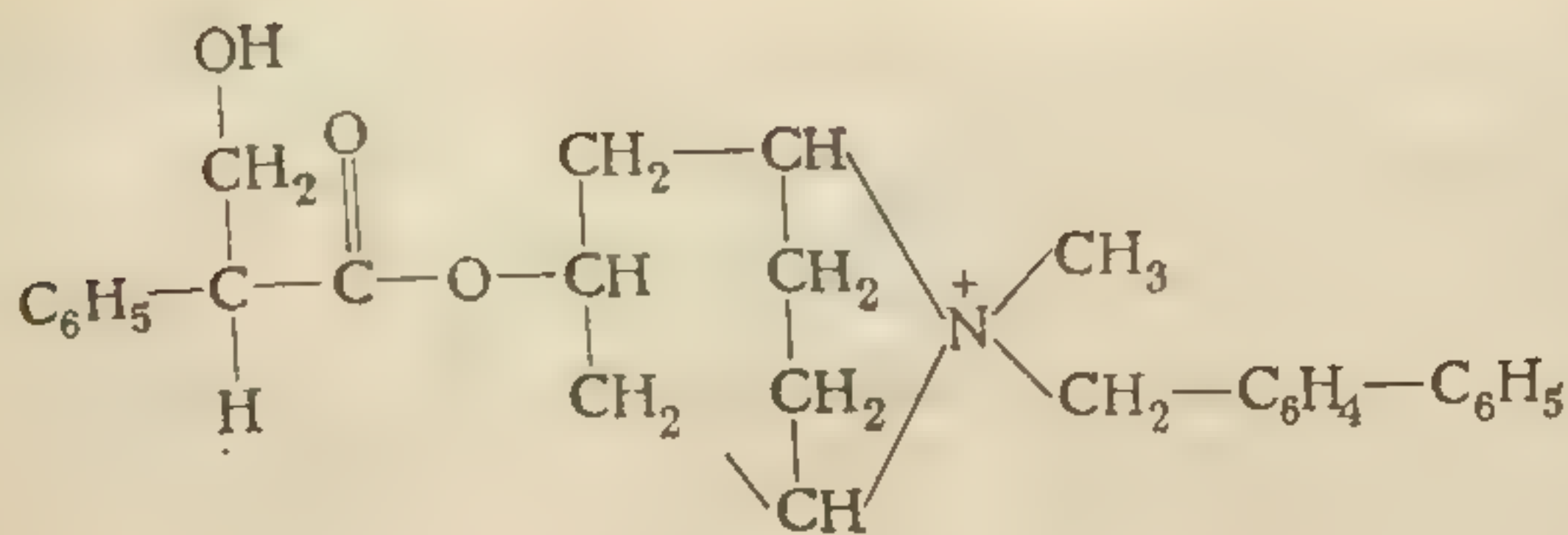
Четвертичное производное холинолитика, близкого к амизилу, отличающегося от последнего наличием метильных вместо этильных радикалов при азоте, получило название «метацин».



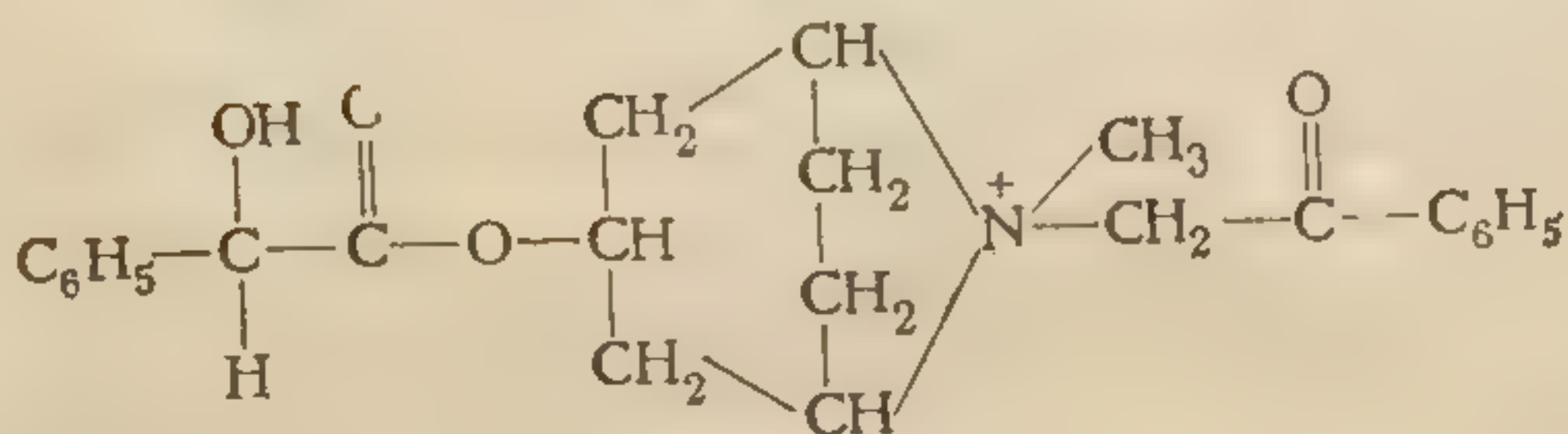
Метацин предложен советскими фармакологами и имеет у нас широкое применение. Как и другие холинолитики, содержащие четвертичный азот, метацин лишен центрального действия, присущего амизилу, но по силе периферического холинолитического действия превосходит этот последний. Кроме М-холинолитического, метацин подобно другим соединениям этого ряда обладает и некоторым Н-холинолитическим, т. е. ганглиоблокирующим, действием.

Еще сильнее выражено Н-холинолитическое действие у четвертичных производных тех алкалоидов, у которых кватернизация произведена присоединением к азоту более крупных радикалов, особенно если последние содержат ароматические кольца. Так, четвертичное производное атропина — гастропин — обладает в равной степени ганглиоблокирующим и атропиноподобным периферическим действием, а четвертичное производное гоматропина — фенатропин — применяется в клинике как ганглиолитик кратковременного действия.

Следует напомнить, что холинолитики, являющиеся солями четвертичных оснований, мало растворимы в липоидах. Поэтому в отличие от холинолитиков, содержащих третичный азот, они плохо всасываются слизистыми, лишены центрального дей-



Гастропин



Фенатропин

ствия и не обладают местноанестезирующим спазмолитическим действием.

действием.

Подводя итог рассмотрению наиболее хорошо изученных и широко применяемых М-холинолитиков избирательного действия, можно указать на их главные структурные черты:

- 1) это сложные эфиры аминоспиртов, в молекуле которых азот аминоспирта отстоит от эфирного кислорода приблизительно на 0,3 нм, т. е. на расстояние, равное таковому у ацетилхолина;
- 2) как кислотная, так у большинства препаратов и спиртовая части их молекулы имеют дополнительные по сравнению с ацетилхолином радикалы, создающие связи Ван-дер-Ваальса, а наличие этих радикалов превращает холиномиметическое действие в холинолитическое;
- 3) в кислотной части молекулы вблизи карбонильной группы имеется гидроксил, препятствующий реакции молекулы с Н-холинорецептором и тем обеспечивающий избирательность М-холинолитического действия;
- 4) такая избирательность создается лишь у эстеров аминоспиртов, являющихся третичными аминами, так как все холинолитики этой группы — третичные амины и кватернизация лишает их избирательности М-холинолитического действия;
- 5) увеличение кватернизирующего радикала приводит к ослаблению М-холинолитических и усилению Н-холинолитических свойств.

М-холинолитическим действием обладают также М-холинолитическим дейст-

В заключение надо сказать, что М-холинолитическим действием, кроме сложных эфиров ароматических кислот и аминоспиртов, обладают и некоторые соединения иной химической структуры, в частности некоторые простые эфиры, спирты и др. Эти вещества не имеют вовсе или имеют незначительные общие структурные черты с ацетилхолином, и трудно заключить, на чем основано их сродство с холинорецепторами и объясняется ли их литическое действие реакцией с самим рецептором или с каким-то иным звеном холинергического процесса.

ПРИМЕНЕНИЕ М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ И М-ХОЛИНОЛИТИКОВ

Вещества, возбуждающие М-холинорецепторы, применяются главным образом в глазной практике как миотические средства, понижающие внутриглазное давление. При этом преимущественное применение имеют хорошо всасывающиеся конъюнктивой третичные амины, в частности пилокарпин и ацеклидин. Сужение зрачка под влиянием М-холиномиметиков объясняется сокращением круговой мышцы радужки, получающей холинергическую иннервацию от глазодвигательного нерва и потому содержащей М-холинорецепторы. Вместе с тем благодаря сокращению ресничной мышцы, имеющей подобную же иннервацию, происходит спазм аккомодации, т. е. установка кривизны хрусталика на ближнее видение. Одновременно с сужением зрачка М-холиномиметики при своем воздействии на глаз вызывают еще один очень важный для клиники эффект — понижение внутриглазного давления, что используется при лечении глаукомы. Этот эффект обычно объясняется тем, что при сужении зрачка происходит утолщение радужки, благодаря чему расширяются лимфатические щели, расположенные в углу передней камеры глаза. Вследствие этого увеличивается отток жидкости из внутренних сред глаза, что вызывает понижение внутриглазного давления. По-видимому, этот механизм не является единственной причиной понижения внутриглазного давления, вызываемого М-холиномиметиками, так как нет строгой корреляции между вызываемым ими миотическим эффектом и понижением внутриглазного давления. Миотический эффект М-холиномиметиков при чередовании их с мидриатическими средствами используется также для разрыва спаек, препятствующих регуляции ширины зрачка. Резорбтивное действие веществ, возбуждающих М-холинорецепторы, показано при атонии мочевого пузыря и кишечника. Чтобы избежать напрасного возбуждения ганглиев, при этом предпочтительно применяют сильно и избирательно действующие М-холиномиметики, как мехолин или бетанехол.

Вводятся они подкожно для обеспечения быстрого действия и точности дозировки. Так как этот путь не связан с всасыванием через слизистую, подкожно вводятся растворы четвертичных аминов — карбахолина, мехолина или бетанехола.

При интоксикации М-холиномиметиками наблюдаются: крайне узкие зрачки, саливация, понос, потоотделение, медленный пульс и падение кровяного давления. Все эти явления снимаются подкожным введением атропина.

Вещества, блокирующие М-холинорецепторы, имеют более широкое лечебное применение, чем М-холиномиметики. В клинике глазных болезней избирательно действующие М-холинолитики применяют для расширения зрачка (расслабление кру-

говой мышцы радужки) и для временного паралича аккомодации (расслабление ресничной мышцы). Чаще всего для этого применяют раствор атропина в виде глазных капель. Расслабление круговой мышцы радужки и ресничной мышцы создает полный покой внутриглазным мышцам, что используется при воспалительных процессах и травмах глаз. Вызываемые М-холинолитиками расширение зрачка и паралич аккомодации используются также при исследовании преломляющей способности хрусталика. Для этой цели вместо атропина предпочтительнее применяются более кратковременно действующие М-холинолитики — такие, как гоматропин, эуфталмин, амизил, метамизил, растворы которых назначаются в виде глазных капель.

Основным показанием к резорбтивному применению избирательных М-холинолитиков являются спазмы гладкомышечных органов — желудка, кишечника, желчных путей и т. п. Для этого применяется как сам атропин, так и растения, его содержащие (красавка и др.), а также многочисленные синтетические М-холинолитики.

Важным основанием для применения М-холинолитиков является их центральное действие. К избирательным М-холинолитикам с преимущественным центральным действием относятся: амизил, метамизил, бензацин и другие эфиры аминоспиртов, содержащих третичный азот, и ароматических кислот, содержащих гидроксил. Блокируя центральные М-холинорецепторы, они потенцируют действие снотворных, наркотических и анальгетиков, а также предупреждают перевозбуждение гипоталамических центров, ведающих гипофизарно-адреналовой системой.

Благодаря этим свойствам центральные М-холинолитики применяются для премедикации при наркозе. В комбинации с промедолом и аминазином амизил рекомендуется как сильный анальгетик. Центральные М-холинолитики применяются в психиатрии в качестве «малых транквилизаторов», главным образом в комбинации с большими транквилизаторами. Комбинация их с фенотиазиновыми транквилизаторами и резерпином ослабляет вызываемый последними гиперкинез.

Центральные М-холинолитики находят также применение при паркинсонизме. Согласно наблюдениям Н. А. Хараузова, при этом желательно блокировать как М-, так и Н-холинорецепторы центральных синапсов. Рациональным поэтому является применение при паркинсонизме таких центральных М — Н-холинолитиков, как тропацин и арпенал. Самый активный из известных М-холинолитиков центрального действия — метамизил — находит успешное применение при детских церебральных параличах с гиперкинетическим синдромом, вызванных родовой травмой. Он показан также при острой черепно-мозговой травме с явлениями отека мозга.

Атропин и другие М-холинолитики избирательного действия уменьшают желудочную секрецию и моторику желудочно-ки-

шечного тракта, что является главным основанием для их назначения при желудочно-кишечных заболеваниях. Однако блокирование периферических М-холинорецепторов не вполне защищает желудочно-кишечный тракт от чрезмерного потока центральных импульсов, которые могут быть причиной заболевания. В этом отношении более эффективными могут быть вещества, которые, наряду с сильными М-холинолитическими свойствами, обладают и некоторым ганглиоблокирующим действием. Подобными свойствами обладают холинолитики, соли четвертичных оснований. К ним относятся атропин-метилнитрат, скополамин-метилбромид, метацин и др. Из препаратов этой группы, широко применяемых за рубежом при язвенной болезни, можно упомянуть бантин и пробантин. М — Н-холинолитическим действием обладают также эфиры, не содержащие в спиртовой части молекулы четвертичного азота, а в кислотной — гидроксила. Представителями этой группы являются спазмолитин, арпенал, апрофен и др. Все они в отличие от веществ, содержащих четвертичный азот, наряду с холинолитическим, обладают прямым спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру, что делает их эффективными в некоторых случаях спазмов гладкомышечных органов: желудка, кишечника, желчных путей, а также бронхиальных мышц и сосудов. Тифен рекомендуется при спазмах в желудочно-кишечном тракте, при холецистите и бронхиальной астме; апрофен и ганглерон — при стенокардии.

Глава IV **ФАРМАКОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ** **Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ**

МЕСТОПОЛОЖЕНИЕ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

Н-холинорецепторы имеются во всех ганглионарных синапсах, как симпатических, так и парасимпатических, в аналогичных им синапсах мозгового слоя надпочечника и в нервно-мышечных синапсах поперечнополосатых мышц. Эти рецепторы чувствительны к возбуждающему действию малых доз никотина и других холиномиметиков, которые соответственно называются Н-холиномиметиками. На Н-холинорецепторы оказывают избирательное блокирующее действие алкалоид кураре, d-тубокурарин и другие так называемые Н-холинолитики. Кроме упомянутых выше синапсов, Н-холинорецепторы были обнаружены нами в каротидных клубочках [Аничков С. В., 1935; Аничков С. В., Закусов В. В. и др., 1936] и в задней доле гипофиза [Аничков С. В., Белоус А. А., 1947; Белоус А. А., 1950]. Однако и те, и другие не являются, по-видимому, обычными синаптическими образованиями. Объединение Н-холинорецепторов, при-

надлежащих разным тканям, в одну группу вовсе не означает полной их структурной и функциональной идентичности и тождества их реакций на фармакологические агенты. Известно, что по чувствительности к фармакологическим агентам, особенно к блокаторам, между Н-холинорецепторами мышц и ганглиев имеется существенная разница. Так, ганглиоблокатор гексоний лишь в очень высоких дозах блокирует нервно-мышечные синапсы, а d-тубокурарин, наоборот, значительно сильнее блокирует передачу в нервно-мышечных синапсах, чем в ганглионарных. На этом основании некоторые авторы предлагают более частное деление холинорецепторов по их принадлежности к различным тканям: ганглионарные холинорецепторы, мышечные и т. д. Вряд ли такая классификация целесообразна.

Известно, что имеются довольно большие различия в чувствительности к фармакологическим агентам у холинорецепторов одних и тех же органов и тканей, принадлежащих животным различных видов. Несомненно, что все эти различия отражают какие-то структурные особенности, но также несомненно, что у всех Н-холинорецепторов, независимо от их принадлежности к различным органам и тканям, имеются общие химически активные группы. Однако эти активные группы не могут быть оторваны от других структурных особенностей рецептора и обменных процессов, происходящих в тканях. Согласно современным представлениям, химически активные группы, реагирующие с ацетилхолином-медиатором, принадлежат белковой молекуле. Белковые же молекулы различных тканей и у различных видов животных обладают специфическим своеобразием. Это своеобразие не может не отражаться на реакционной способности функциональных химических групп, в них заключенных.

Различные реакции Н-холинорецепторов, принадлежащих различным тканям, могут быть также связаны с особенностями тканевого обмена. При реакции с медиатором не только происходит деформация белковой молекулы, являющейся рецептором, но эта реакция дает начало цепи биохимических процессов, имеющих свои особенности в различных тканях. Эти процессы посредством обратной связи могут отражаться на состоянии белковой молекулы рецептора и на ее реакционной способности.

Несмотря на то, что стремление возможно более упростить классификацию побудило нас объединить Н-холинорецепторы в одну общую группу и М-холинорецепторы в другую, необходимо всегда учитывать некоторые различия в чувствительности рецепторов, принадлежащих различным органам и животным различных видов. При изложении результатов опытов и особенно при сравнительной оценке действия фармакологических веществ на холинорецепторы необходимо также учитывать, на каком объекте проводился эксперимент.

Следует иметь в виду, что деление холиномиметиков и холинолитиков на вещества с преимущественным действием на М- или Н-холинорецепторы не является абсолютным. Среди холиномиметиков, особенно близких по своему строению ацетилхолину, имеются такие, которые, подобно самому медиатору, действуют как на М-, так и на Н-холинорецепторы. Такие вещества можно назвать М — Н-холиномиметиками. То же относится и к литикам, среди которых имеются М — Н-холинолитики, действующие на оба вида рецепторов. Такое действие на оба вида рецепторов особенно четко проявляется при использовании очень больших доз Н — М-холинолитиков, при которых, как правило, стирается избирательность действия.

Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ ВЕГЕТАТИВНЫХ ГАНГЛИЕВ

При возбуждении Н-холиномиметиками ганглионарных Н-холинорецепторов возникает поток импульсов как по симпатическим, так и по парасимпатическим постганглионарным волокнам. Наблюдающаяся при этом общая реакция представляет собой сочетание симпатических и парасимпатических импульсов и проявляется повышением кровяного давления, усилением перистальтики, спазмом гладкомышечных органов, увеличением секреции желез. В прессорном эффекте принимает также участие выход адреналина из надпочечников, вызываемый возбуждением его Н-холинорецепторов. Возбуждение дыхания является рефлекторным ответом на возбуждение каротидных Н-холинорецепторов.

При воздействии веществами, блокирующими Н-холинорецепторы, наблюдается обратная картина, зависящая главным образом от блокады ганглионарных синапсов: падение кровяного давления, расслабление гладких мышц, уменьшение перистальтики и уменьшение секреции пищеварительного тракта.

Выделяющийся в синаптическую щель ацетилхолин-медиатор уже в мельчайших концентрациях вызывает возбуждение ганглионарных Н-холинорецепторов, однако введенный внутривенно ацетилхолин проявляет свое действие прежде всего на М-холинорецепторы, чем полностью маскируется его действие на ганглионарные рецепторы. Действие экзогенного ацетилхолина на ганглионарные Н-холинорецепторы явно проявляется лишь при применении относительно больших доз у предварительно атропинизированных животных, т. е. при блокаде М-холинорецепторов. Только при том же условии проявляется действие на ганглионарные рецепторы карбахолина и других М — Н-холиномиметиков: При предварительной атропинизации большие дозы ацетилхолина и карбахолина благодаря возбуждению симпатических ганглиев, мозгового слоя надпочечников и каротидных клубочков вызывают подъем кровяного давления.

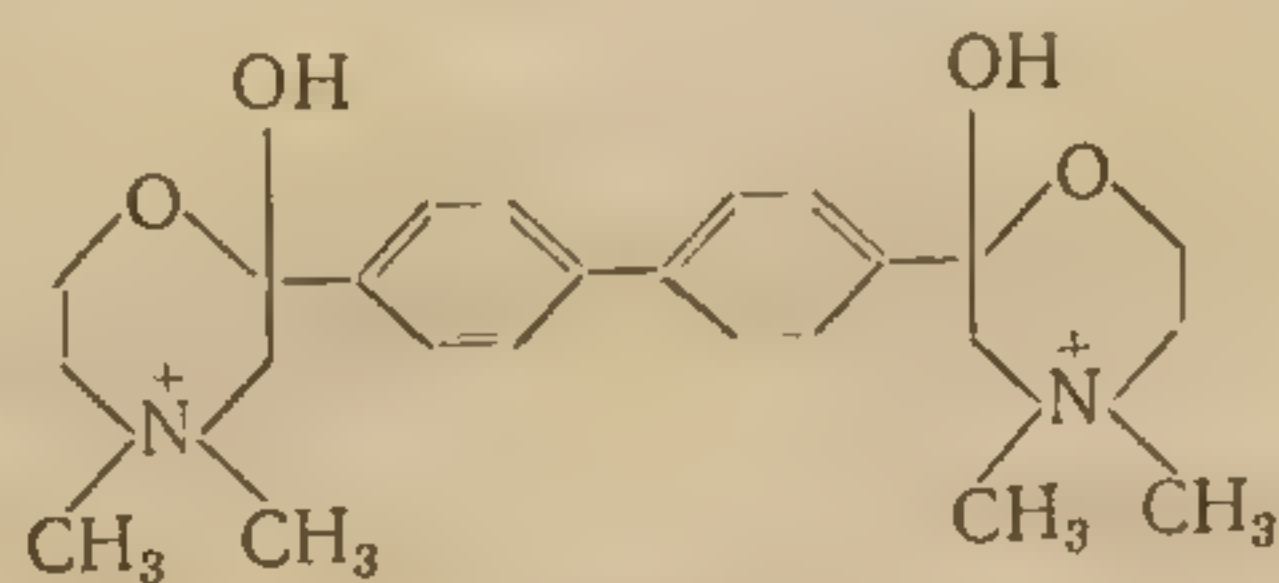
Согласно мнению некоторых авторов, ацетилхолин, выделяющийся в симпатическую щель ганглионарного синапса, действует в ганглиях не только на постсинаптические рецепторы, но вызывает деполяризацию пресинаптических мембран. Физиологическое значение пресинаптического действия ацетилхолина усматривается в том, что количество ацетилхолина, выделяющегося под влиянием преганглионарного импульса, недостаточно для получения возбуждения ганглионарных клеток, что достигается благодаря выделению дополнительных порций медиатора вследствие деполяризации пресинаптической мембраны под влиянием первоначальной порции ацетилхолина. В пользу пресинаптического действия ацетилхолина говорит нахождение в пресинаптических ганглионарных мембранах большого количества ацетилхолинэстеразы.

Изменение передачи импульсов через ганглионарные синапсы может зависеть от влияния фармакологических веществ на каждый из следующих этапов этого процесса: 1) на образование ацетилхолина-медиатора в пресинаптическом нейроне; 2) на выделение медиатора с окончаний преганглионарных волокон; 3) путем воздействия на постсинаптические рецепторы; 4) на разрушение ацетилхолина ацетилхолинэстеразой.

Последний этап рассматривается нами в особой главе, посвященной антихолинэстеразным веществам.

Синтез ацетилхолина в преганглионарном нейроне, происходящий при участии холинацетилазы, требует затраты энергии. Ферментные яды, нарушающие энергетический обмен, способны задержать синтез ацетилхолина и тем нарушить передачу импульсов.

Выход ацетилхолина из окончаний преганглионарных волокон может изменяться и под влиянием некоторых избирательно действующих на них фармакологических веществ. Среди таких первое место занимает так называемый гемихолин.



Гемихолин

Предполагается, что его эффект зависит от торможения синтеза ацетилхолина, в результате конкуренции гемихолина с холином.

Реакция медиатора с постсинаптическими рецепторами является важнейшим этапом синаптической передачи импульсов, и воздействие фармакологических веществ на этот этап имеет наибольший теоретический интерес. Воздействие ацетилхолина на постсинаптические ганглионарные рецепторы сопровождается

ся электрическими явлениями. В симпатических ганглиях лягушки в покое на постсинаптической мембране «спонтанно» возникают минимальные «миниаюрные» потенциалы. Это объясняется как результат постоянного выделения в синаптическую щель небольших квантов ацетилхолина.

Ацетилхолин, выделяющийся под влиянием нервного импульса, деполяризует постсинаптическую мембрану и вызывает на ней сильный потенциал, влекущий за собой потенциал действия в постганглионарных волокнах. Такое же действие оказывает экзогенный ацетилхолин, введенный в артерии, питающие ганглий, а также никотин и другие Н-холиномиметики. Это деполяризующее действие может быть предотвращено и устранено Н-холинолитиками, блокирующими ганглионарные рецепторы. К ним относятся избирательно действующий ганглиолитик гексоний, а также миорелаксант курарин, примененный в больших дозах. Подобные Н-холинолитики, блокирующие действие которых не предшествует возбуждению, могут быть названы антидеполяризаторами.

Блокирование ганглионарных синапсов может быть получено при применении больших доз ацетилхолина, никотина и других Н-холиномиметиков, вызывающих деполяризацию. Как известно, в своих классических опытах по изучению вегетативной нервной системы J. Langley (1921) использовал никотин и его блокирующее действие на ганглии для обнаружения в них синапсов. Прямыми электрофизиологическими измерениями показано, что при воздействии больших доз ацетилхолина, вызывающих понижение проводимости импульсов через ганглий, наблюдается длительная деполяризация ганглионарных клеток, вследствие чего они неспособны отвечать возбуждением на воздействие дополнительных порций ацетилхолина. Однако при продолжительном воздействии никотина и других деполяризаторов постепенно происходит реполяризация. Между тем нечувствительность к медиатору и блокада синапсов некоторое время еще сохраняются. Следовательно, состояние длительной деполяризации — не единственная причина нечувствительности рецепторов, вызванной большими дозами Н-холинолитиков. Вероятно, такая «десенситизация» зависит от оккупирования рецептора молекулами Н-холиномиметика, конкурентно вытесняющими медиатор. Не исключена также возможность, что одной из причин десенситизации являются глубокие изменения в энергетическом обмене ганглионарных клеток, вызванные большими дозами деполяризующих веществ.

Советскими авторами получен ряд важных факторов о влиянии фармакологических веществ на тканевой обмен вегетативных ганглиев, при этом обнаружена существенная разница в действии деполяризующих и антидеполяризующих веществ.

Н. Б. Высоцкая (1957) нашла, что никотин в дозах, блокирующих шейный симпатический ганглий кошки, вызывает пони-

жение содержания в нем АТФ, АДФ и креатинфосфата при соответствующем увеличении уровня неорганического фосфата. Это свидетельствует о том, что длительная деполяризация ведет к истощению в ткани ганглия энергетических запасов, содержащихся в богатых энергией фосфатных связях. Такое истощение энергетических ресурсов должно вести к прекращению работы «натриевого насоса» и, следовательно, к нарушению ионного равновесия, необходимого для начала возбуждательного процесса. Совершенно иное действие оказывает, согласно Н. Б. Высоцкой, антидеполяризатор гексоний: под влиянием его блокирующих доз содержание АТФ, АДФ и неорганического фосфата существенно не меняется и лишь содержание креатинфосфата в ганглии несколько падает.

Нарушение возбудимости ганглионарных клеток к ацетилхолину можно получить при воздействии на другие стороны тканевого обмена. В своих опытах с действием ферментных ядов на изолированный шейный симпатический ганглий М. А. Гребенкина показала, что пропускание фтористого натрия в концентрациях, которые угнетают преимущественно анаэробный гликолиз (10^{-4} , $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л), одновременно прекращает как передачу импульсов через ганглий, так и возбуждательную реакцию ганглия к ацетилхолину. В то же время выход ацетилхолина в перфузат не прекращается. Из своих опытов М. А. Гребенкина сделала вывод, что окислительные процессы, в том числе аэробный распад углеводов, имеют важное значение для образования медиатора, возбуждение же ганглионарных клеток в большей степени связано с анаэробным гликолизом.

Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ МОЗГОВОГО СЛОЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Передача импульсов с концов чревного нерва на клетки мозгового слоя надпочечников посредством ацетилхолина была показана W. Feldberg (1934). Этот факт является прямым доказательством наличия в мозговом слое надпочечников холинорецепторов. Высокая избирательная чувствительность мозгового слоя надпочечника к никотину и другим Н-холиномиметикам, уже в очень малых дозах вызывающих выход адреналина из надпочечников, свидетельствует о том, что холинорецепторы хромаффинных клеток надпочечника являются никотиночувствительными.

Прямое действие Н-холиномиметиков на выход адреналина из надпочечников с особой наглядностью было показано опытами на изолированных надпочечниках рогатого скота по методу, Н. П. Кравкова [Шкавера Г. Л., Кузнецов А. И., 1923]. В дальнейшем метод изолированного надпочечника по Н. П. Кравкову был использован для сравнительного изучения влияния веществ,

избирательно действующих на вегетативные ганглии [Аничков С. В., 1926; Кузнецов А. И., 1927, 1928]. Было показано, что все яды подобно никотину, сначала возбуждающие, а затем парализующие вегетативные ганглии, повышают выход адреналина из изолированного надпочечника, и эта сравнительная степень их эффекта, в общем, соответствует силе их действия на ганглии. Согласно опытам А. И. Кузнецова, сильно возбуждают мозговой слой надпочечника цитизин, никотин и лобелин, слабее действуют конииин и спартеин и значительно слабее — гельземин. По данным Диксона в известном руководстве Гефтера, действие на ганглии тоже сильно выражено у цитизина, никотина и лобелина, слабо — у спартеина и гельземина.

Когда были созданы синтетические ганглиолитики, было показано, что они оказывают блокирующее действие не только на передачу импульсов в ганглиях, но также на передачу импульсов с чревного нерва на мозговой слой надпочечника. Вместе с тем ганглиолитики снимают возбуждающее действие на мозговой слой надпочечника ацетилхолина, никотина и других Н-холиномиметиков. Относительно тетраэтиламмония это было показано у нас в отделе З. И. Веденеевой (1953), а относительно гексония — П. П. Денисенко (1959).

Таким образом, фармакологический анализ показал близкое сходство по реакции на фармакологические вещества холинорецепторов мозгового слоя надпочечников с холинорецепторами вегетативных ганглиев. Сходство надпочечниковых холинорецепторов с ганглионарными вполне согласуется с представлением, что мозговой слой надпочечников является видоизмененным гигантским симпатическим ганглием. Согласно этому представлению, симпатические волокна, иннервирующие мозговой слой надпочечника, соответствуют преганглионарным волокнам, иннервирующим ганглии. Как и у всех преганглионарных волокон, медиатором здесь служит ацетилхолин.

В хромаффинных клетках надпочечника, как и в постганглионарных симпатических нейронах, образуется норадреналин, но в некоторых из хромаффинных клеток почти весь норадреналин метилируется, превращаясь в адреналин.

В настоящее время найдено, что в клетках мозгового слоя надпочечника образуется и в некотором количестве выделяется в кровь также прекурсор норадреналина дофамин.

Представление о том, что клетки мозгового слоя надпочечника по характеру своей иннервации соответствуют ганглионарным клеткам, было впервые высказано английским физиологом Т. Elliot (1913), который нашел, что симпатические волокна, иннервирующие хромаффинные клетки, не имеют предварительного перерыва в ганглиях, т. е. соответствуют преганглионарным волокнам.

Фармакологический анализ был выполнен С. В. Аничковым

и А. И. Кузнецовым (1928), он позволил заключить, что в отличие от влияния на слюнную железу никотин оказывает прямое действие на клетки надпочечника, которые по своей чувствительности аналогичны ганглионарным клеткам.

Пользуясь методом полностью изолированного надпочечника по И. П. Кравкову и надпочечника *in situ* по Фельдбергу, мы поставили своей задачей определить значение энергетического тканевого обмена для выделения катехоламинов из надпочечника при возбуждении его Н-холинорецепторов. Опытами на изолированном надпочечнике было показано, что ни фтористый натрий (10^{-5} , $2 \cdot 10^{-5}$ моль/л), ни мышьяковистый натрий ($2 \cdot 10^{-5}$, $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л), блокирующие углеводный обмен на различных его стадиях, существенно не понижают возбудимости холинорецепторов хромаффинных клеток и не уменьшают выхода катехоламинов при воздействии на надпочечники.

Из этих опытов был сделан вывод, что яды, нарушающие углеводный обмен, мало препятствуют секреторной реакции хромаффинных клеток в ответ на воздействие ацетилхолина. Отсутствие влияния гипоксических ядов на возбудимость надпочечника к ацетилхолину было доказано опытами Т. А. Мельниковой (1952) на надпочечнике *in situ* с введением в брыжеечную артерию 0,2 мл 0,3 % цианида. Эти исследования показывают, что деполаризация хромаффинных клеток, происходящая под влиянием ацетилхолина и холиномиметиков, не требует затраты энергетических ресурсов. В этом отношении имеется полная аналогия между хромаффинными клетками надпочечника и ганглионарными клетками, чувствительность которых также мало изменяется при угнетении тканевого дыхания. В то время как цианиды заметно не угнетают чувствительность хромаффинных клеток к ацетилхолину, реакция последних на раздражение чревного нерва под влиянием цианидов уменьшается. Это раздражение вслед за воздействием на надпочечник цианида вызывает меньший выход катехоламинов, чем в контроле. Так как при этом чувствительность хромаффинных клеток к ацетилхолину не понижается, причина понижения реакции на раздражение нерва лежит, очевидно, в понижении выхода ацетилхолина с нервных окончаний. В этом отношении, следовательно, также имеется сходство в действии цианидов на мозговой слой надпочечников и на ганглии. Наиболее вероятным объяснением такого понижения является вызванное цианидом угнетение образования ацетилхолина-медиатора, для синтеза которого необходима затрата энергетических ресурсов.

Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ КАРОТИДНЫХ КЛУБОЧКОВ

Наличие холинорецепторов в каротидных клубочках (*glomus caroticum*) стало очевидным, когда С. Neymans с сотр. на собаках (1936) и независимо от него С. В. Аничков с сотр. на

кошках (1935, 1936) показали возбуждающее действие ацетилхолина на эти рецепторы. В дальнейшем нашими работами и работами других авторов была твердо установлена принадлежность этих холинорецепторов к никотиночувствительным.

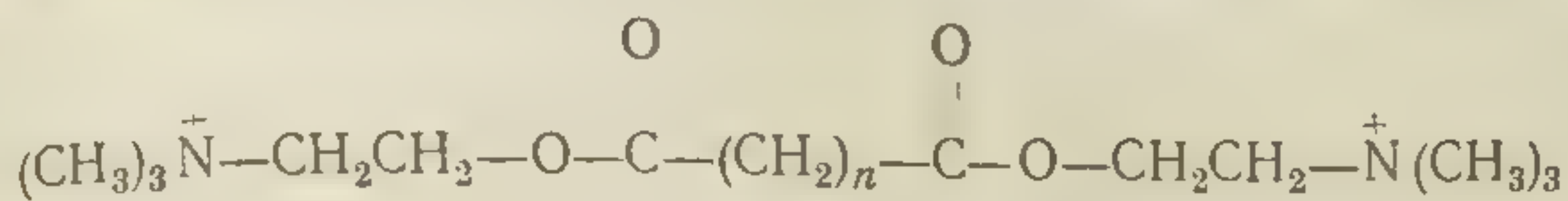
К выводу о принадлежности рецепторов каротидных клубочков к Н-холинорецепторам привели опыты с действием на каротидный синус Н-холиномиметиков. Возбуждающее действие на каротидные хеморецепторы никотина и лобелина было впервые показано С. Neumans с сотр. вскоре после открытия им химической чувствительности каротидных клубочков [Neumans С., 1931]. Затем нашим коллективом было обследовано действие на каротидные клубочки целого ряда веществ, обладающих никотиноподобным действием на ганглии. Опыты ставились на изолированном каротидном синусе кошки. Было испытано действие цитизина и конинна [Аничков С. В., 1937], тетраметиламмония, спартеина и анабазина [Асратян С. Н., 1938]. В своей работе С. Н. Асратян в опытах на изолированном синусе кошки сравнил силу возбуждающего действия перечисленных холиномиметиков.

Примечательно, что сравнительная сила действия испытанных С. Н. Асратяном веществ на каротидные клубочки соответствует силе их действия на изолированный по Н. П. Кравкову надпочечник.

Как уже указано в предыдущем разделе, согласно опытам А. И. Кузнецова, те же холиномиметики по своему действию на надпочечник располагаются в следующем порядке: цитизин, никотин и лобелин действуют сильно, а конинин и спартеин — слабее. В том же порядке, согласно Диксону, располагаются эти алкалоиды по своему действию на ганглии. Это сопоставление подтверждает принадлежность каротидных холинорецепторов к Н-холинорецепторам, близким к Н-холинорецепторам мозгового слоя надпочечников и ганглиев. Такой же вывод следует из сравнения действия на каротидные хеморецепторы различных эфиров холина, обладающих Н-холинолитическими или только М-холинолитическими свойствами. Такое сравнение было в свое время сделано R. Phillipro (1937). Оказалось, что возбуждающим действием на каротидные клубочки обладают лишь те сложные и простые эфиры холина, которые способны действовать на Н-холинорецепторы. Сам R. Phillipro писал, что результаты его опытов подтверждают предположение С. В. Аничкова, согласно которому возбуждающее влияние на каротидные хеморецепторы присуще всем никотиноподобно действующим веществам.

Сходство холинорецепторов каротидных клубочков с Н-холинорецепторами вегетативных ганглиев проявляется при действии на них так называемых дихолиновых эфиров. Дихолиновыми эфирами называют сложные эфиры холина с алифатиче-

скими дикарбоновыми кислотами, имеющие общую формулу:



Дихолиновые эфиры

М. Я. Михельсоном с сотр. (1955) было показано, что дихолиновые эфиры обладают избирательным возбуждающим действием на Н-холинорецепторы ганглиев и мозгового слоя надпочечников, причем сила этого действия возрастает при увеличении n , т. е. числа метиленовых групп в средней цепочке от дихолинового эфира щавелевой кислоты ($n=1$) до пробковой кислоты ($n=6$). Все эти соединения обладают также возбуждающим действием на каротидные клубочки, и в этом случае сила действия растет одновременно с увеличением их действия на ганглии, т. е. наиболее сильно выражена у дихолинового эфира пробковой кислоты. Это соединение под названием «субехолин» (иначе корконий) введено М. Я. Михельсоном во врачебную практику в качестве рефлекторного дыхательного analeptika. Действием на М-холинорецепторы дихолиновые эфиры вовсе не обладают.

Сходство каротидных холинорецепторов с ганглионарными Н-холинорецепторами проявляется в одинаковой их чувствительности к холинолитикам. Как впервые было показано в нашей лаборатории, воздействие атропина в концентрации 10^{-6} моль/л, подавляющей чувствительность М-холинорецепторов, совсем не влияет на чувствительность к ацетилхолину каротидных клубочков. Отсутствие действия на каротидные холинорецепторы атропина в дозах, блокирующих М-холинорецепторы, было затем подтверждено другими авторами. Наоборот, каротидные холинорецепторы обладают высокой чувствительностью к Н-холинолитикам, которые эффективно препятствуют действию ацетилхолина на каротидные клубочки. Это впервые было показано С. В. Аничковым (1947) в опытах с кураре на изолированном синусе собаки. Концентрация кураре от 10^{-4} до $2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л подавляет возбуждающее действие ацетилхолина, карбахолина, никотина и анабазина на каротидные рецепторы. Подобное же действие на каротидные холинорецепторы как самого курарина, так и других курареподобных веществ — декаметония и парамиона — было показано рядом авторов. Таким же угнетающим действием на каротидные холинорецепторы обладают холинолитики из группы ганглиоликтиков, в частности тетраэтиламмоний (ТЭА) и гексоний. Угнетающее действие ТЭА на чувствительность каротидных клубочков к ацетилхолину и Н-холиномиметикам было впервые показано Г. Мое с сотр. (1948) и подтверждено всесторонним исследованием этого ганглиоликтика, выполненным З. И. Ведеевой в нашем отделе (1951). Согласно ее опытам, ТЭА в

концентрации 10^{-5} моль/л значительно понижал или вовсе подавлял чувствительность каротидных клубочков кошки к ацетилхолину, карбахолину и никотину. В некоторых опытах блокирующему действию предшествовало небольшое усиление дыхания, свидетельствовавшее о первоначальном возбуждении каротидных холинорецепторов.

Прямое действие гексония на каротидные клубочки было изучено в нашем отделе П. П. Денисенко (1958). Опыты его, как и опыты З. И. Веденеевой (1951), были поставлены на децеребрированных кошках с перфузией изолированного синуса при регистрации дыхания. Гексоний в концентрации 10^{-5} и $0,75 \cdot 10^{-4}$ моль/л подавлял чувствительность каротидных хеморецепторов к ацетилхолину, карбахолину и никотину. Предварительного возбуждения каротидных хеморецепторов гексоний не вызывает. Таким образом, Н-холинолитики способны блокировать холинорецепторы каротидных синусов, что позволяет относить их к Н-холинорецепторам. Опыты с действием на каротидные клубочки Н-холинолитиков приводят к заключению, что по своей фармакологической чувствительности Н-холинорецепторы каротидных клубочков ближе к холинорецепторам ганглиев, чем поперечнополосатых мышц. В пользу этого говорит следующее: тетраэтиламмоний оказывает блокирующее действие как на ганглии, так и на каротидные холинорецепторы, и в то же время он усиливает передачу в нервно-мышечных синапсах. Гексоний блокирует холинорецепторы каротидных клубочков в тех же дозах, в которых он блокирует ганглионарные холинорецепторы, но эти дозы еще недостаточны, чтобы блокировать рецепторы мышечные. Наоборот, курарин, паралион и декаметоний в дозах, вызывающих блокирование нервно-мышечных синапсов, не влияют ни на ганглионарные, ни на каротидные холинорецепторы.

Наличие в каротидных клубочках Н-холинорецепторов не может вызывать сомнений, однако физиологическое их значение остается до сих пор неясным. Известно, что в тех местах, где имеется высокая чувствительность к ацетилхолину, он, как правило, играет роль медиатора. Можно было предположить, что подобную роль играет ацетилхолин в передаче импульсов в каротидных клубочках при их возбуждении. Эта мысль была высказана в 1935 г. в моем докладе на XV Международном физиологическом конгрессе. Однако впоследствии полученные нашим коллективом факты заставили нас усомниться в этом предположении. Идея, что ацетилхолин является единственным непосредственным раздражителем, вызывающим импульсы с каротидных клубочков, была выдвинута в 1938 г. А. Schweizer и S. Wright. Эта идея была затем развита в работах шведской фармакологической школы G. Liljestrand (1954). Согласно развиваемой ими гипотезе, под влиянием гипоксии, гиперкапнии и ацидоза в хеморецепторных клетках каротидных клубоч-

ков освобождается ацетилхолин и действует на окончания синусной ветви языкоглоточного нерва (нерва Геринга), вызывая в нем поток афферентных импульсов. Таким образом, по этой гипотезе ацетилхолин играет в каротидных клубочках роль медиатора, но не эфферентных, как обычно, а афферентных импульсов. Как показывают гистологические исследования, а также исследования с применением электронных микроскопов, контакт между хемореактивными клетками и окончаниями синусового нерва в клубочке можно рассматривать как синапс. В подтверждение развиваемой ими гипотезы Лилиестранд с сотр. приводили результаты проведенного ими фармакологического анализа. Согласно их опытам, курарин, ТЭА и особенно декаметоний понижают чувствительность каротидных клубочков не только к ацетилхолину, но в некоторой степени и к недостатку кислорода, а антихолинэстеразные вещества повышают чувствительность клубочков как к ацетилхолину, так и к аноксемии.

Однако большинство авторов, занимавшихся теми же вопросами, получили результаты, противоположные результатам шведских фармакологов [см. монографию С. В. Аничкова и М. Л. Беленького «Фармакология хеморецепторов каротидного клубочка», Л., 1962].

Против предположения Лилиестранда с сотр. говорят также проведенные в нашей лаборатории опыты с физостигмином. По опытам С. П. Асратяна, физостигмин, инактивируя холинэстеразу, значительно повышает возбуждающее каротидные хеморецепторы действие ацетилхолина, но не усиливает действия цианида. Такое же отсутствие влияния различных антихолинэстеразных веществ на чувствительность к гипоксии получено рядом зарубежных авторов.

Против предположения, что ацетилхолин играет медиаторную роль в каротидных клубочках, говорит тот факт, что в них содержится преимущественно так называемая ложная (бутирилхолинэстераза), а не истинная холинэстераза (ацетилхолинэстераза).

Следует сказать, что среди более поздних работ приводятся данные, свидетельствующие в пользу медиаторной роли ацетилхолина в каротидных клубочках. Среди этих работ наибольшего интереса заслуживают исследования, проведенные С. Еузагигге с сотр. (1968).

Большинство исследований этой группы выполнено на полностью изолированном каротидном клубочке, помещенном в ток жидкости Локка при различной насыщенности ее смесью кислорода и азота. Возбуждение клубочка, возникающее при понижении напряжения кислорода, определялось путем регистрации электрической активности синусной ветви языкоглоточного нерва (нерва Геринга). Помещая в тонкую стеклянную трубку последовательно расположенные два изолированных

клубочка и орошая их током жидкости, авторы показали, что при раздражении первого из них электрическим током или при его аноксии, вызванной временным помещением в слой масла, появлялась импульсация во втором клубочке. Этот эксперимент типа классического опыта О. Löwi на двух изолированных сердцах лягушек является веским доказательством участия медиатора в передаче импульсов в каротидных клубочках. С. Eyzaguirre склоняется к мысли, что этим медиатором служит ацетилхолин, хотя в жидкости, омывающей клубочек, ацетилхолина обнаружить не удалось. Доказательством медиаторной роли ацетилхолина исследователь считает найденное им высокое содержание ацетилхолина в ткани клубочка (130—200 нмоль/г). Согласно его работам, фармакологический анализ говорит в пользу медиаторной роли ацетилхолина. В их опытах с клубочком «*in vivo*» ганглиолитические и курареподобные вещества (гексаметоний и курарин) до некоторой степени уменьшают его чувствительность к аноксии. Особенно эффективен, согласно их опытам, мекамин, являющийся третичным амином и, следовательно, хорошо проникающий через клеточные мембраны.

Эта группа исследователей так же, как школа Лилиестранда, считает, что более слабое блокирование Н-холинолитиками возбуждения каротидных клубочков, вызываемого аноксией, чем вызываемого экзогенным ацетилхолином, объясняется тем, что ацетилхолин-медиатор, поступая непосредственно в синаптическую щель, более эффективно конкурирует с холинолитиками, чем ацетилхолин, поступающий извне.

Изучая влияние различных блокаторов ацетилхолина (гемихолин, атропин, мекамиламин, гексаметоний) на вызываемые экзогенным ацетилхолином и цианидом натрия хеморецепторные разряды каротидного клубочка, которые регистрировали в тонких филаментах синусового нерва, К. Nishi и С. Eyzaguirre (1971) пришли к заключению о наличии Н-холинорецепторов на хемосенсорных терминалях синусового нерва. Экзогенный ацетилхолин влияет, вероятно, на экстрасинаптические холинэргические рецепторные центры, которые расположены, по-видимому, на немиелинизированных сенсорных окончаниях. Цианид же, вероятно, действует на гломусные клетки, заставляя их выделять ацетилхолин, который действует на холинорецепторы, расположенные на постсинаптических мембранах нервных окончаний, контактирующих с гломусными клетками.

Известно, что различия в антагонизме холинолитиков по отношению к эндо- и экзогенному ацетилхолину наблюдаются и на других объектах. Так, атропин в дозах, устраняющих действие ацетилхолина, введенного извне, слабо действует на возбуждение моторики кишечника, вызванное блуждающим нервом.

Весьма возможно, что различные результаты опытов с действием курареподобных веществ и ганглиолитиков на анокси-

ческое возбуждение каротидных клубочков зависели от различных в методике, применявшейся разными авторами. Так, при более глубокой аноксии, вызываемой цианидами, эти вещества оказались неэффективными, в то время как при умеренной аноксии, вызываемой вдыханием газовой смеси, курареподобные вещества и ганглиолитики частично подавляли возникающее возбуждение каротидных хеморецепторов.

Имеет значение и питательная жидкость, пропускаемая через подопытный клубочек. Так, при перфузии его жидкостью Кребса — Гензелейта с примесью крови аноксия вызывала значительно большее возбуждение, чем во время перфузии питательной жидкостью без примеси крови, и это возбуждение не предотвращалось ганглиолитиком в концентрации, способной устранить действие экзогенного ацетилхолина.

Учитывая все имеющиеся в литературе по этому вопросу сообщения, следует признать, что вопрос о возможной физиологической роли ацетилхолина в каротидном клубочке остается открытым. Независимо от того, как он решится, сопоставление всех данных о действии ацетилхолина и гипоксии позволяет заключить, что первичный механизм их действия различен.

Возбуждение, вызываемое ацетилхолином, принято считать результатом его влияния на проницаемость клеточных мембран к катионам, вследствие чего возникает деполяризация. Мало вероятно, что гипоксия и гипоксические яды (цианиды и др.) оказывают подобное же действие на мембраны. Ни на одной клеточной структуре, за исключением каротидного клубочка, недостаток кислорода не вызывает ни деполяризации, ни возбуждения. Из этого можно заключить, что гипоксия не влечет за собой изменения мембранной проницаемости.

Есть все основания полагать, что возбуждение, т. е. деполяризация клеток клубочков, вызываемая гипоксией, в отличие от действия ацетилхолина не является результатом влияния на проницаемость клеточных мембран, а зависит от изменения обмена. На это указывает и зависимость чувствительности каротидных клубочков к гипоксии от уровня углеводного обмена, показанная М. Л. Беленьким (1928), а также С. В. Аничковым и С. С. Крыловым (1968).

Встает вопрос, могут ли изменения обмена, вызываемые гипоксией, привести к деполяризации клеток клубочка без изменения проницаемости их мембран. По этому поводу можно высказать следующие соображения. Ионный обмен между внутренней и внешней средой клетки, изменения которого вызывают деполяризацию, зависит от двух факторов: проницаемости мембраны, через которую происходит движение катионов по градиенту концентрации, и работы действующего против градиента «катионного насоса» (натрий-калиевого насоса). Т. Biscoe (1971) высказала предположение, что адекватные раздражители каротидных хеморецепторов подавляют аэробное

дыхание в клубочке, следствием чего служит блокада натрий-калиевого насоса, сосредоточенного в мембранах клеточных элементов и свободных нервных окончаний. Это приводит к накоплению ионов калия в интерстиции каротидного тела. Ионы калия служат непосредственным раздражителем свободных нервных окончаний.

Работа катионного насоса требует больших затрат энергии, аккумулированной в АТФ. Известно, что ткань каротидного клубочка получает самое обильное по сравнению с другими тканями кровоснабжение и отличается самым высоким потреблением кислорода. Между тем эта ткань не производит сократительной механической работы и не несет энергетических затрат на химический синтез. Наиболее вероятным предметом

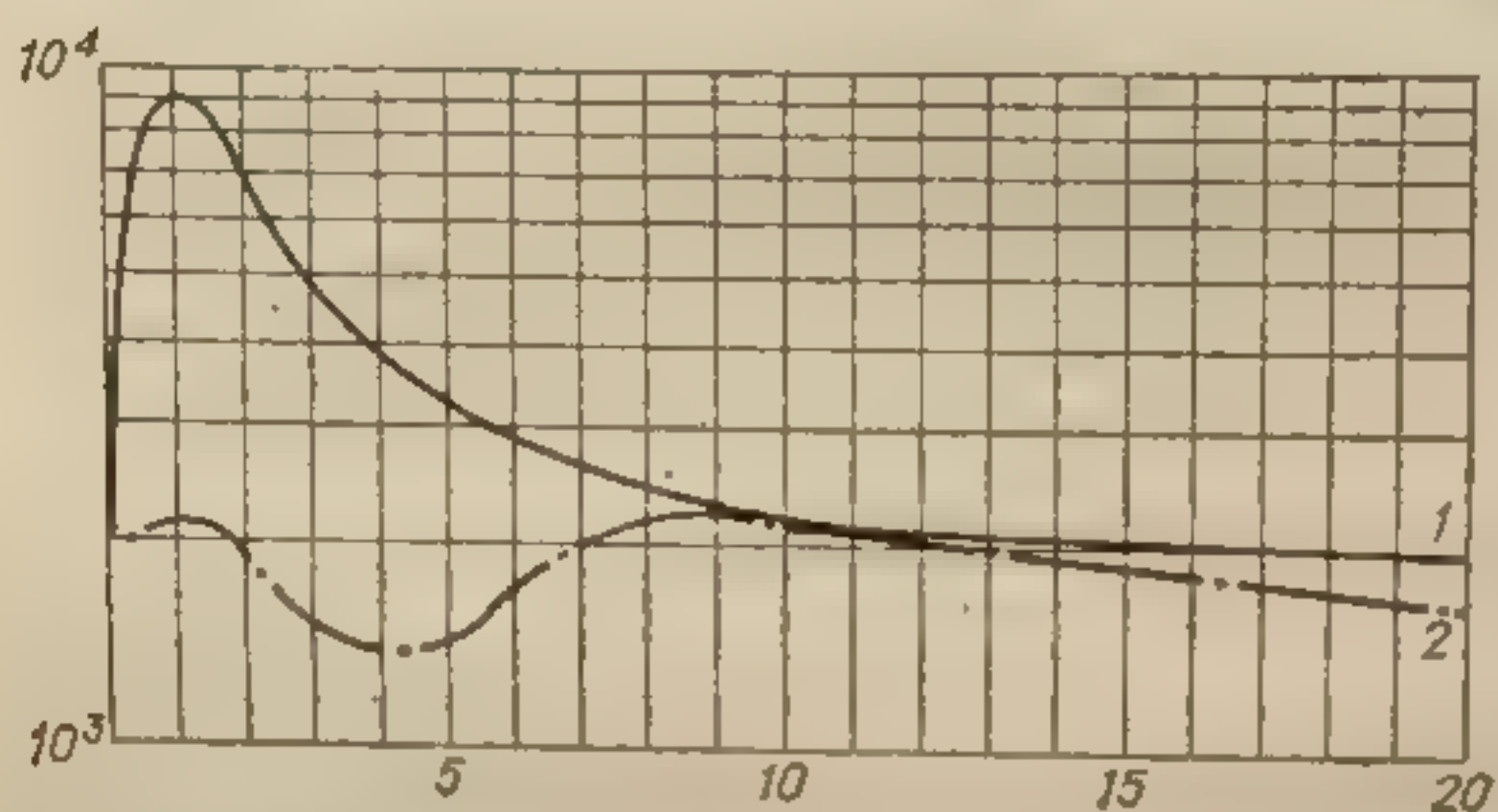


Рис. 1. Скорость включения и выведения меченого калия в каротидном клубочке у собак.

По вертикали — интенсивность излучения ^{42}K (число импульсов в 1 мин) в каротидном клубочке (1) и в сонной артерии (2); По горизонтали — время в мин.

расхода энергии тканью клубочков является работа катионного насоса, поддерживающего постоянную разницу концентрации катионов — более высокую концентрацию ионов калия и более низкую концентрацию ионов натрия внутри клеток, чем вне клеток. Этот насос действует против потока ионов, допускаемого проницаемостью клеточной мембраны, и, судя по большой затрате энергии, проницаемость мембраны клеток клубочка должна быть велика.

Высокая проницаемость клеток каротидного клубочка подтверждается следующими полученными нами данными [Аничков С. В., Сапронов Н. С., 1977, 1981]. При внутривенном введении меченого калия (^{42}K) происходит чрезвычайно быстрое поступление его в ткань каротидного клубочка и выведение в кровь (рис. 1). Накопление и выведение ^{42}K определяли с помощью торцовых счетчиков радиоизотопным методом. В другой серии опытов было показано (рис. 2), что введение цианистого натрия вызывает значительное падение содержания калия в каротидном клубочке, т. е. превалирование процессов выхода калия из клубочка над его поступлением. Такого эффекта не наблюдается в звездчатом ганглии.

Если принять во внимание эти факты, то становится понятным, почему остановка работы насоса, вызванная недостатком кислорода или дефицитом макроэргических связей, ведет к быстрому поступлению ионов натрия внутрь клеток, т. е. к деполяризации. Такое толкование хорошо объясняет имеющиеся

различия в возбуждающем действии на каротидные клубочки ацетилхолина и гипоксических агентов. Если принять данное объяснение возбуждающего действия гипоксии на каротидные хеморецепторы, то можно полагать, что ионы калия, в избытке выделяющиеся из клеток каротидного клубочка в синаптическую щель, вызывают деполяризацию и возбуждение окончаний синусной ветви языкоглоточного нерва (нерва Геринга), мембрана которого образует синапс с клетками клубочка.

Вероятно, в этом возбуждении при некоторых условиях принимает участие ацетилхолин. Согласно современным представлениям, ацетилхолин, выделяющийся под влиянием нервного импульса в щель холинергических синапсов, вызывает деполяризацию не только постсинаптической мембраны, но и пресинаптической, вследствие чего происходит выделение дополнительной порции ацетилхолина. Возможно, что аналогичный процесс происходит в синапсах каротидного клубочка и что при умеренной гипоксии деполяризация, вызванная нарушением «катионного насоса», приводит к выделению в синаптическую щель ацетилхолина, который усиливает деполяризацию постсинаптической мембраны, вызванную калием. Такое представление может дать объяснение тому, что возбуждение клубочка, вызванное умеренной аноксией, частично снимается Н-холинолитиками и усиливается антихолинэстеразными веществами, в то время как на возбуждение, вызванное сильной аноксией, в частности аноксическими ядами, эти вещества не действуют. Очевидно, в этих условиях интенсивная мобилизация калия вызывает столь сильное деполяризующее действие, что участие в нем ацетилхолина не имеет существенного значения.

Как бы ни был различен механизм деполяризации клеток каротидного клубочка, вызываемой ацетилхолином и гипоксическими агентами, возбуждение их приводит к однозначным афферентным импульсам в синусном нерве и соответствующим рефлексам независимо от причины возбуждения рецепторов. Уже при открытии химической чувствительности синокаротидной зоны были обнаружены и изучены рефлекс на дыхание и

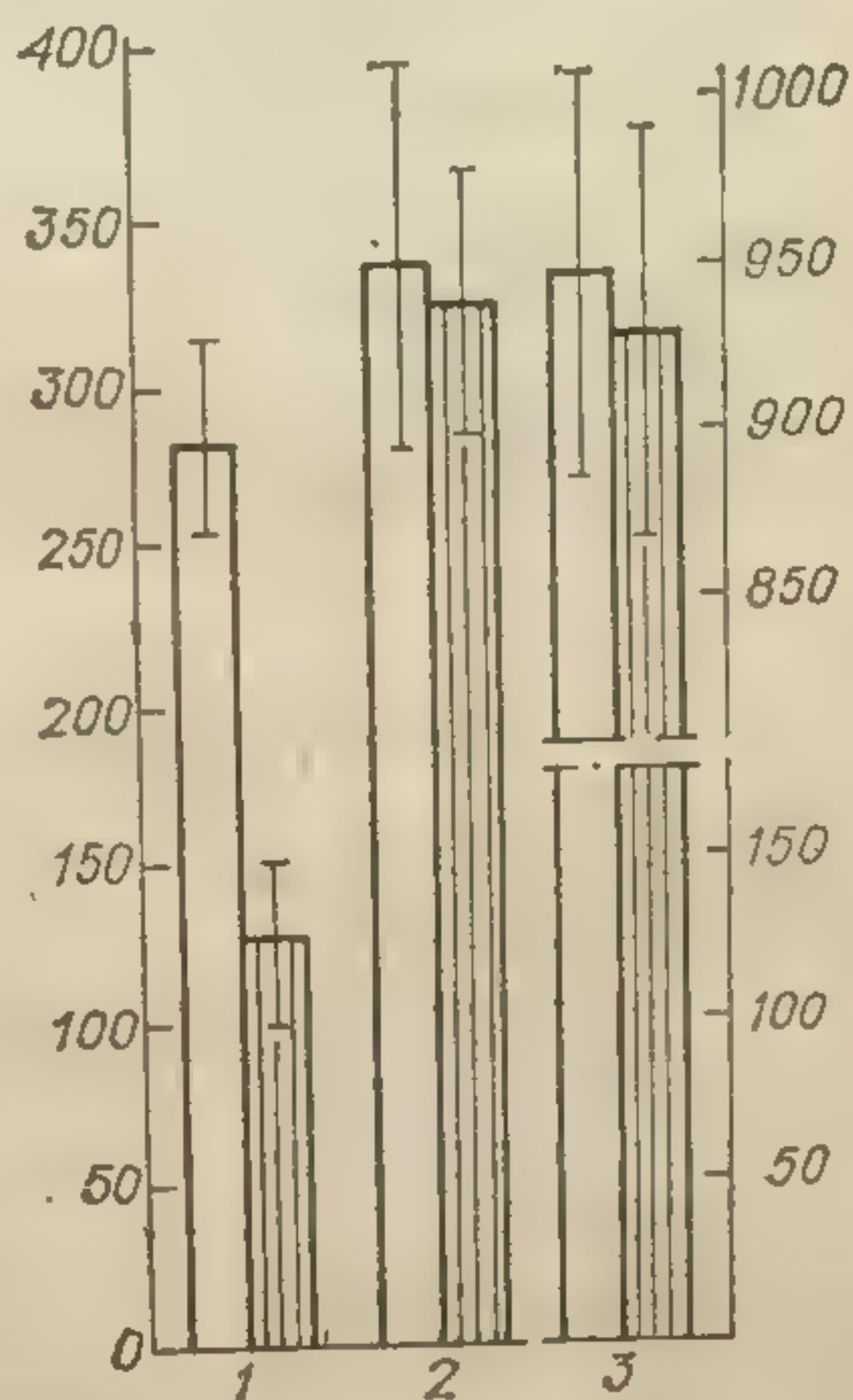


Рис. 2. Влияние цианистого натрия на содержание калия в каротидном клубочке [1], звездчатом ганглии [2] и мышце [3].

Столбиками показана концентрация калия в мкмоль/г: светлые столбики — контроль, заштрихованные — после введения цианида.

кровообращение, возникающие при возбуждении каротидных хеморецепторов: рефлекторное возбуждение дыхания, рефлекторный подъем кровяного давления и рефлекторная брадикардия.

Подробное изучение, проведенное нашим коллективом показало, что рефлексы, возникающие с каротидных хеморецепторов, имеют более широкое распространение. М. Л. Беленький и Ю. Н. Стройков (1952) нашли, что при возбуждении каротидных хеморецепторов наблюдается повышение числа эритроцитов в циркулирующей крови вследствие рефлекторного сокращения селезенки. Повышение количества эритроцитов увеличивает кислородную емкость крови, что вместе с углублением и учащением дыхания ведет к улучшению снабжения тканей кислородом.

М. Л. Беленький показал, что рефлексы с каротидных синусов возникают не только при гипоксии, но и при других нарушениях обмена, вызывающих энергетический дефицит, т. е. превалирование распада АТФ и других богатых энергией соединений над их ресинтезом. Следовательно, основная роль каротидных клубочков — сигнализировать о дефиците в энергетическом обмене.

С развиваемой нами точки зрения [Аничков С. В. и Беленький М. Л., 1962], кроме сигнализации о необходимости повышения снабжения тканей кислородом, возбуждение каротидных клубочков и возникающие при этом рефлексы направлены на мобилизацию тех процессов, которые ведут к восстановлению в тканях энергетических ресурсов, заключенных в фосфатных и других макроэргических связях. Проведенное нашим коллективом всестороннее исследование рефлексов, возникающих с каротидных клубочков, в особенности тех, которые отражаются на функции эндокринных желез, подтвердили эту мысль.

Как известно, основным источником энергии в организме является аэробное дыхание, а главным его субстратом — глюкоза. Исследованиями нашей лаборатории было показано, что в ответ на возбуждение каротидных клубочков наступает рефлекторная гипергликемия [Петропавловская А. А., 1953]. У дцеребрированных кошек уровень сахара в крови значительно повышается уже через 15 мин после нанесения кратковременного раздражения на каротидные хеморецепторы. Это повышение достигает максимума через 30 мин, а затем постепенно снижается, достигая нормы часа через полтора. Основную роль в этой гипергликемии играет рефлекторное усиление секреции мозгового слоя надпочечников, отсутствующее у адреналэктомированных животных. Известно, что в мозговом слое надпочечника синтезируется и секретируется в кровь как адреналин, так и норадреналин. Имеются данные, что эти катехоламины

находятся в везикулах и хромафинных клетках независимо друг от друга.

Нашими сотрудниками А. Н. Поскаленко (1955) и Е. И. Малыгиной (1961) были поставлены опыты на децеребрированных кошках для выяснения, какой из этих двух катехоламинов выходит из надпочечника при рефлексх, возникающих с каротидных хеморецепторов. В качестве тестов на поступающие в кровь из надпочечников адреналин и норадреналин были использованы реакция денервированного третьего века и плетизмография денервированной конечности. Параллельно с возбуждением хеморецепторов (введение в сонную артерию циназида) на том же животном производилось воздействие на барорецепторы (зажатие обеих сонных артерий). Как при раздражении хеморецепторов, так и при снятии давления на барорецепторы наблюдалось повышение в крови уровня катехоламинов, и наступало как сокращение мигательной перепонки, так и сужение сосудов конечности. Однако при раздражении хеморецепторов превалировало сокращение перепонки, а при воздействии на барорецепторы — сужение сосудов.

Известно, что норадреналин вызывает относительно более сильный прессорный эффект, а адреналин — более сильное сокращение третьего века. Следовательно, согласно нашим опытам, при возбуждении хеморецепторов преимущественно повышается секреция адреналина, а барорецепторы преимущественно стимулируют секрецию норадреналина. Эти данные согласуются с нашими взглядами, что рефлекс, возникающий с каротидных хеморецепторов, направлен на увеличение энергетических ресурсов. Известно, что адреналин в отличие от норадреналина оказывает более сильное влияние на углеводный обмен, вызывая повышение уровня в крови глюкозы, являющейся основным энергетическим источником.

Одновременно с рефлексом на мозговой слой надпочечника, вызывающим гипергликемию, с каротидных хеморецепторов возникают рефлекс на поджелудочную железу, ведущие к повышению выхода инсулина в кровь [Аничков С. В., Томили-на Т. Н., 1962; Малыгина Е. И., 1966], что обеспечивает утилизацию глюкозы. Подобные же рефлекс отражаются на функции и других эндокринных желез, принимающих участие в регуляции тканевого обмена.

Для изучения рефлекс, возникающих при возбуждении каротидных клубочков, нами была разработана методика, позволяющая вести опыты на животных без наркоза при нормально функционирующей центральной нервной системе. У собак, подготовляемых к опытам, производится операция выведения в кожный лоскут на шее общей сонной артерии. При этом *sinus caroticus* препарируется таким образом, что все ветви общей сонной артерии в области синуса перевязываются, за исключением язычной артерии и веточек, питающих каротидный

клубочек. Собака берется в опыт после полного заживления операционной раны. Для воздействия на каротидные хеморецепторы раствор испытуемого вещества вводится через иглу в ток крови артерии, заключенной в лоскут. При этом вводимое вещество попадает в капиллярную сеть клубочка и в мышцы языка, но не поступает к нервным центрам. Быстро разрушающиеся вещества, как, например, ацетилхолин, и цианиды при таком способе введения успевают разрушиться в крови капиллярной сети раньше, чем, пройдя через общий круг кровообращения, достигнут центральной нервной системы и других органов. Поэтому наблюдающиеся реакции обусловлены рефлексам с каротидных клубочков. Для контроля опыт может быть повторен на сонной артерии другой стороны, также отпрепарированной, но с денервированным каротидным синусом.

При помощи такой методики было доказано рефлекторное возбуждение с каротидных хеморецепторов системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечника, в результате чего повышается уровень в крови 17-оксикортикостерондов [Аничков С. В., Поскаленко А. Н., Рыженков В. Е., 1963]. Как известно, 17-оксикортикостеронды относятся к глюкокортикостероидным гормонам. Они принимают участие в регуляции углеводного обмена, повышая содержание гликогена в печени и уровень сахара в крови. С точки зрения значения рефлексов с каротидных клубочков для обеспечения энергетических источников, вызываемое этими рефлексам усиление секреции АКТГ и повышение уровня кортикостероидов в крови представляются вполне закономерными. В ответ на возбуждение каротидных клубочков происходит также рефлекторное повышение секреции вазопрессина задней доли гипофиза [Белоус А. А., 1953; Сапронов Н. С. 1967].

Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТЫХ МЫШЦ

Поперечнополосатые мышцы позвоночных делятся на два класса: медленно сокращающиеся тонические мышцы и быстро сокращающиеся мышцы, способные к быстро протекающим одиночным сокращениям, частый последовательный ряд которых слагается в более длительное тетаническое сокращение.

К тоническим медленно сокращающимся мышцам относится прямая мышца живота лягушки; из мышц беспозвоночных по физиологическим свойствам и фармакологической чувствительности к ним относится также спинная мышца пиявки.

К быстро сокращающимся мышцам относится большинство скелетных мышц позвоночных животных и подавляющее большинство мышц млекопитающих. Скелетные мышцы птиц в большинстве своем имеют смешанный характер и содержат как медленно сокращающиеся тонические, так и быстро сокра-

шающиеся волокна. Для изучения действия фармакологических веществ на медленно сокращающиеся мышцы обычно пользуются изолированным отрезком прямой мышцы живота лягушки, погруженным в ванночку с раствором Рингера. Этот препарат проявляет чрезвычайную чувствительность к ацетилхолину, особенно при предварительном прибавлении к питательной жидкости физостигмина или иного антихолинэстеразного вещества. Ацетилхолин вызывает характерное для мышц такого рода медленное тоническое сокращение. Такие же сокращения вызывают малые концентрации никотина. Сокращения, вызываемые ацетилхолином и никотином, предупреждаются и снимаются Н-холинолитиком d-тубокурарином, атропин на них не влияет. Все это, несомненно, свидетельствует о наличии в медленно сокращающихся мышцах Н-холинорецепторов. Чувствительность к ацетилхолину быстро сокращающихся мышц обнаруживается не так легко. Для получения эффекта необходимо быстрое воздействие ацетилхолина на мышечные рецепторы. При быстрой инъекции небольшой порции ацетилхолина в артерию физостигмированной мышцы наблюдается ее сокращение в виде одиночного вздрагивания, что впервые было показано Н. Dall с сотр. (1936). Такое же вздрагивание быстро сокращающихся мышц вызывает никотин. d-Тубокурарин предупреждает вздрагивание, вызываемое как ацетилхолином, так и никотином. В тех же опытах английские авторы обнаружили выход ацетилхолина из физостигмированной икроножной мышцы при непрямом ее раздражении. Таким образом, опытами английских авторов было установлено участие ацетилхолина в передаче импульсов с двигательных нервов на мышцу и наличие Н-холинорецепторов в быстро сокращающихся мышцах. В настоящее время накопилась огромная литература, посвященная фармакологии мышечных Н-холинорецепторов [Шаповалов А. И., 1963; Харкевич Д. А., 1969].

Для изучения действия блокирующих веществ на эти рецепторы обычно используют икроножную мышцу различных лабораторных животных при электрораздражении седалищного нерва. Сокращения мышцы регистрируются механически с перерезанного ахиллова сухожилия или электромиографически. Для оценки силы действия веществ, блокирующих передачу импульсов с двигательных нервов на мышцы, широко используется так называемый тест «поникновения головы» кролика при внутривенном введении препаратов.

Н-холинорецепторы поперечнополосатых мышц, как быстро, так и медленно сокращающихся, имеют существенное отличие от рецепторов ганглионарных клеток по своей чувствительности к бисаммонийным соединениям. Отличие проявляется в разном действии бисаммонийных соединений на мышечные и ганглионарные рецепторы в зависимости от расстояния между обеими их аммонийными группами.

В то время как для веществ, блокирующих ганглионарные синапсы, оптимальным расстоянием между положительно заряженными атомами азота является 0,6—0,7 нм что соответствует 5—6 атомам углерода, наибольшим «сродством» к Н-холинорецепторам поперечнополосатых мышц обладают бисаммонийные соединения с расстоянием между атомами азота приблизительно в 1,4 нм либо 2 нм, что равно 10 либо 16 углеродным атомам соответственно.

Эта закономерность позволяет высказать некоторые предположения о структурных особенностях Н-холинорецепторов поперечнополосатых мышц. Предположения эти касаются не структуры отдельного рецептора, а взаимного расположения рецепторов на мышечной мембране.

Следует думать, что бисаммонийные соединения, избирательно действующие на поперечнополосатые мышцы, как, например, декаметоний, своими двумя аммонийными группами реагируют с двумя анионными группами мышечных холинорецепторов. Очень мало вероятно, чтобы эти анионные группы принадлежали одному и тому же рецептору. Такое допущение маловероятно уже потому, что в молекуле ацетилхолина имеется один катионный центр и соответственно этому, вероятно, только одна анионная группа в активной части молекулы холинорецептора. Также маловероятно, что бисаммонийное соединение, между крайними аммонийными группами которого имеются расстояния в 1,4 нм, т. е. расстояние вдвое больше, чем возможные размеры молекулы ацетилхолина, может уложиться в активную часть молекулы холинорецептора. Еще менее вероятно, что с одной молекулой холинорецептора реагирует бисаммонийное соединение, у которого между атомами азота стоят 16 углеродных атомов. Эти соображения склоняют большинство авторов, занимавшихся исследованием механизма действия бисаммонийных соединений, к заключению, что одна их молекула реагирует с двумя мышечными холинорецепторами. Согласно такому представлению, определенным расстояниям между двумя аммонийными группами (1,4 или 2 нм) соответствуют расстояния между анионными центрами двух соседних мышечных холинорецепторов, которые расположены на постсинаптической мембране по определенному рисунку.

Различные авторы высказывали различные гипотезы о схеме расположения рецепторов на мышечной мембране. Наиболее вероятной является гипотеза, предложенная Н. В. Хромовым-Борисовым и М. Я. Михельсоном [Хромов-Борисов Н. В., Михельсон М. Я., Данилов А. Ф., 1966]. Согласно их представлениям, анионные группы отдельных мышечных рецепторов расположены по углам квадратов, стороны которых равны 1,4 нм, а диагональ соответственно около 2 нм. Бисаммонийные соединения с 10 углеродными атомами между атомами азота (1,4 нм), располагаясь по сторонам квадрата, взаимодейству-

ют своими катионными группами, находящимися на концах одной стороны. Соединения же с 16 атомами (2 нм), располагаясь по диагонали, могут одновременно связывать два рецептора, находящиеся на противоположных углах квадрата.

Согласно опытам М. Я. Михельсона и соавт. в эволюционном плане, расстояние, равное 2 нм, между сложными мышечными холинорецепторами является более древним, так как мышцы низших беспозвоночных чувствительны только к бисаммонийным соединениям с 16 углеродными атомами между атомами азота, и лишь на более высоких ступенях эволюционной лестницы к этой чувствительности присоединяется чувствительность к соединениям, между атомами азота которых стоят 10 углеродных атомов. Основываясь на этих сравнительных фармакологических опытах, М. Я. Михельсон считает, что первоначальное расположение мышечных волокон холинорецепторов было линейным, с расстоянием между смежными рецепторами в 2 нм. Затем уже на филогенетически более поздних стадиях они стали располагаться по углам квадратов со сторонами в 1,4 нм, благодаря чему, наряду с чувствительностью к бисаммонийным соединениям с 16 промежуточными углеродными атомами между атомами азота, появилась чувствительность к бисаммонийным соединениям с 10 промежуточными углеродными атомами.

Волокна быстро сокращающихся мышц, в отличие от медленно сокращающихся, имеют особые постсинаптические образования, так называемые моторные концевые пластинки. Окончания волокон двигательного нерва отделены от саркоплазмы моторной концевой бляшки синаптической щелью, расположенной между аксолеммой и сарколеммой. Первая, являясь пре-синаптической мембраной, покрывает аксоплазму нервного окончания, вторая как постсинаптическая мембрана покрывает саркоплазму концевой пластинки. Сарколемма дает узкие пальцевидные выпячивания в саркоплазму моторной пластинки, вследствие чего образуются так называемые «вторичные» синаптические щели. Благодаря этому поверхность постсинаптической мембраны значительно увеличена. На этой поверхности, т. е. в области концевой пластинки, сосредоточены холинорецепторы быстро сокращающихся мышц, остальная же поверхность мышечного волокна лишена холинорецепторов и чувствительности к ацетилхолину. Исключительная чувствительность поверхности концевой пластинки к ацетилхолину была доказана опытами с воздействием на нее мельчайших количеств ацетилхолина из микропипетки. При этом было установлено, что деполяризация и сокращение мышечного волокна наблюдаются только при нанесении ацетилхолина на мембрану в области концевых пластинок.

Очевидно, структурные особенности нервно-мышечных синапсов быстросокращающихся мышц связаны с их функцио-

нальными особенностями. Для быстросокращающихся мышц характерны быстрое возникновение сильного возбуждательного процесса и столь же быстрое его прекращение. Соответственные особенности имеет и передача импульсов с их нервно-мышечных синапсов. Образования этих синапсов обладают очень высокой лабильностью и способностью передавать импульсы с очень высокой частотой. Следовательно, все процессы деполяризации и реполяризации протекают в них быстрее чем в других холинергических синапсах. Быстрому возникновению деполяризации и высокого постсинаптического потенциала способствует большая поверхность постсинаптической мембраны, образующая глубокие складки и несущая большое число рецепторов. Основным фактором быстрого прекращения действия медиатора является интенсивное разрушение его ацетилхолинэстеразой. Примечательно, что в отличие от синапсов симпатических ганглиев, в которых ацетилхолинэстераза сосредоточена преимущественно на пресинаптической мембране, в нервно-мышечных синапсах она находится главным образом на постсинаптической мембране. Это обеспечивает достаточно быстрое омыление ацетилхолина после воздействия его на постсинаптические холинорецепторы. При наличии глубоких складок постсинаптической мембраны находящиеся на ее поверхности холинорецепторы пространственно удалены от пресинаптической мембраны, и быстрая инактивация ацетилхолина, прореагировавшего с рецепторами, возможна лишь при наличии ацетилхолинэстеразы на той же постсинаптической мембране.

Описанные структурные особенности, вероятно, не единственный фактор, обуславливающий лабильности нервно-мышечных синапсов сокращающихся мышц. Быстрота деполяризации и реполяризации мембраны зависит от тех ее структурных особенностей, которые обеспечивают ее проницаемость для ионов и определяют быстроту проникновения ионного обмена. Изучение ионного обмена, происходящее при передаче импульсов через нервно-мышечный синапс, вызывающих сокращение мышц, показала, что в нем участвуют не только ионы натрия и калия, вызывающие деполяризацию и реполяризацию, но и ионы кальция. При удалении ионов кальция из окружающей среды передача импульсов, вызывающих сокращение мышцы, нарушается.

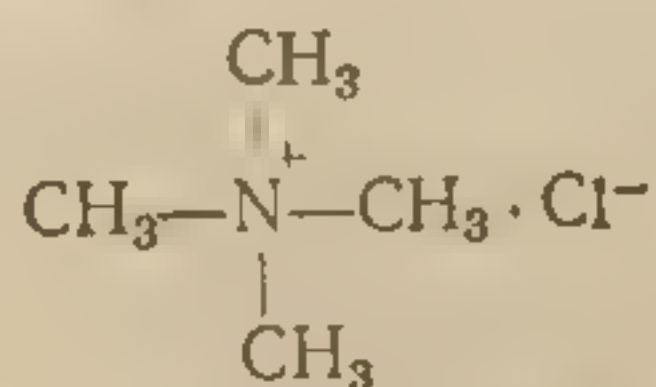
Применение микроэлектродной техники позволило с большой точностью проследить за электрическими событиями на синаптической мембране нервно-мышечного синапса. На мембране, покрывающей концевую пластинку, даже во время покоя мышцы наблюдаются постоянно возникающие очень малые по величине потенциалы, так называемые миниатюрные потенциалы. Предполагают, что миниатюрные потенциалы возникают в результате постоянного освобождения с окончаний двигательных нервов небольших квантов медиатора. При поступлении к концам двигательного нервного волокна потенциала действия про-

исходит выход в синаптическую щель ацетилхолина в большом количестве, и вследствие деполяризации возникает постсинаптический потенциал достаточной силы, чтобы возбудить распространяющийся потенциал в мышечном волокне, вызывающий его сокращение.

Согласно взглядам, развиваемым G. Koelle (1961), первоначальная порция ацетилхолина, выделяющаяся под влиянием потенциала действия, дополняется добавочной порцией, выделяющейся вследствие деполяризации пресинаптической мембраны, вызываемой первоначальной порцией медиатора. Этот взгляд основывается на наличии в пресинаптической мембране нервно-мышечного синапса Н-холинорецепторов.

Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Изменение габаритов всей молекулы ацетилхолина, а также изменение расстояния между ее активными группами — азотом и эфирным кислородом — нарушают прежде всего сродство к М-холинорецепторам, что ведет к образованию соединений, обладающих преимущественным Н-холиномиметическим действием. Сродство к Н-холинорецепторам сохраняется и у веществ, вовсе лишенных сложноэфирной связи и сохраняющих лишь аммонийную группировку ацетилхолина. Наиболее простым по строению веществом такого рода является тетраметиламмоний



Тетраметиламмоний-хлорид

Тетраметиламмоний (ТМА) — аммонийное основание, образующее хорошо растворимые соли. Его строение можно себе представить как отдельную «катионную головку» ацетилхолина. Очевидно, холиномиметические свойства ТМА объясняются реакцией его с аммонийной группой холинорецептора.

Особенно велико сродство тетраметиламмония к Н-холинорецепторам, он является одним из самых активных Н-холиномиметиков. Вызывая деполяризацию клеточной мембраны, он возбуждает, а затем блокирует вегетативные ганглии и также повышает выход адреналина из надпочечника. Подобно другим Н-холиномиметикам тетраметиламмоний, как было показано в нашей лаборатории, возбуждает Н-холинорецепторы каротидных клубочков, вызывая тем самым рефлекторное возбуждение дыхания. ТМА действует и на Н-холинорецепторы поперечнополосатых мышц и вызывает подергивание скелетной мускулатуры лягушки, за которым следует ее расслабление.

Тетраметиламмоний оказывает некоторое возбуждающее действие и на М-холинорецепторы, однако сродство его к последним значительно уступает сродству к Н-холинорецепторам.

По опытам Е. Ариенса (1964) на изолированном отрезке тонкой кишки кролика (действие на М-холинорецепторы) pD_2 для ТМА равно 3,0—3,5 против 7,5 для самого ацетилхолина, т. е. ацетилхолин обладает сродством к этим рецепторам, в 10 000 раз бóльшим, чем ТМА, в то время как, судя по пресорному действию на кровяное давление атропинизированных кошек (действие на Н-холинорецепторы ганглиев надпочечников и каротидных клубочков), ТМА в 2 раза более активен, чем ацетилхолин.

При замене у ТМА одного метилового радикала на этиловый или пропиловый Н-холиномиметическая активность снижается. При увеличении же присоединяемого радикала до амилового или гептилового (т. е. когда общие габариты молекулы приближаются к ацетилхолину) активность вновь несколько повышается, не достигая все же Н-холиноактивности ТМА. При дальнейшем увеличении замещенного радикала она резко падает и при додециловом радикале исчезает вовсе.

Таким образом, увеличение размеров одного из радикалов, присоединенных к «катионной головке», в той или иной степени препятствует возбуждению Н-холинорецепторов, которое она вызывает.

Такое же уменьшение возбуждающего действия, но без превращения его в угнетающее дает и замена двух метильных радикалов в пятичленные или шестичленные гетероциклические кольца.

Получаемые при таком замещении соединения являются диметилowymi производными пирролидина и пиперидина соответственно, т. е. гетероциклических колец, лежащих в основе молекул ряда растительных алкалоидов, обладающих Н-холиномиметическими свойствами кониина, анабазина, лобелина и никотина.

Сами пирролидин и пиперидин, являясь вторичными аминами, как и их монометильные производные (третичные амины), оказывают более слабое Н-холиномиметическое действие, чем соответствующие четвертичные аммонийные основания. Исходя из представлений молекулярной фармакологии, действие пиперидина и его N-метильных производных на холинорецепторы можно себе представить следующим образом (схема 4).

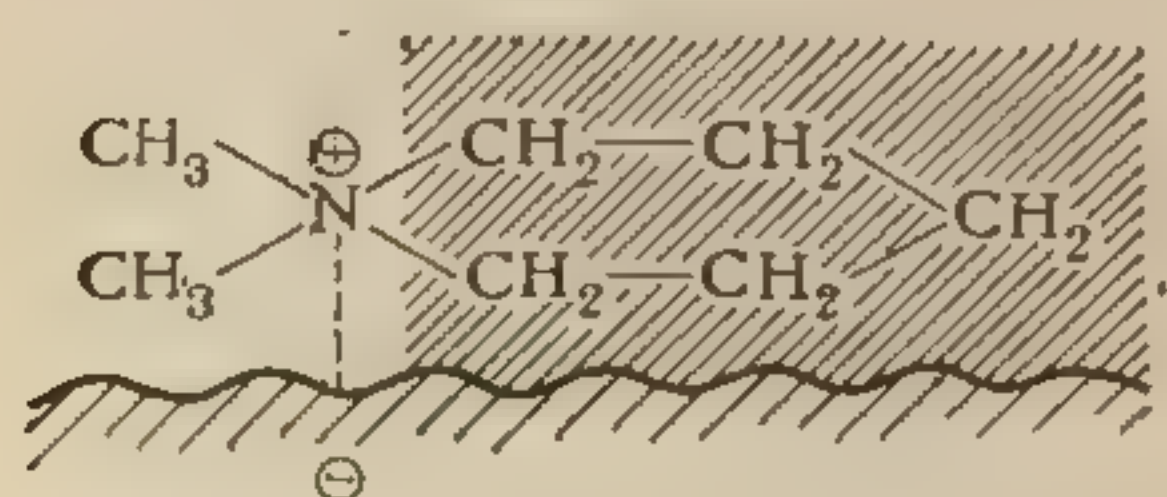
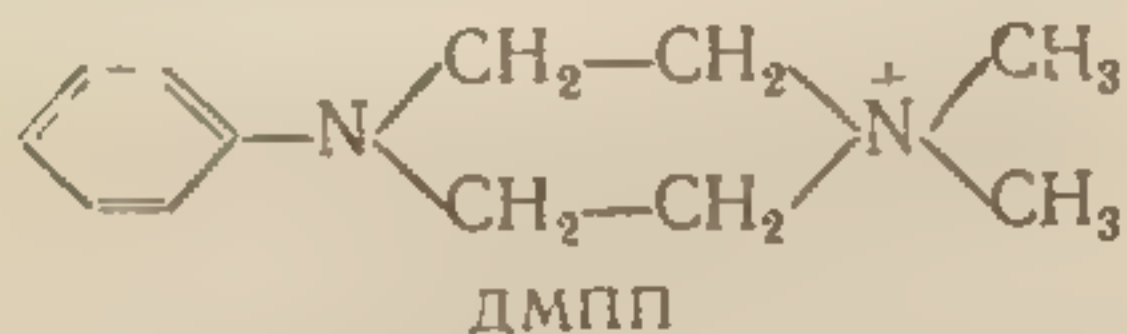


Схема 4. Реакция диметилпиперидина с Н-холинорецептором.

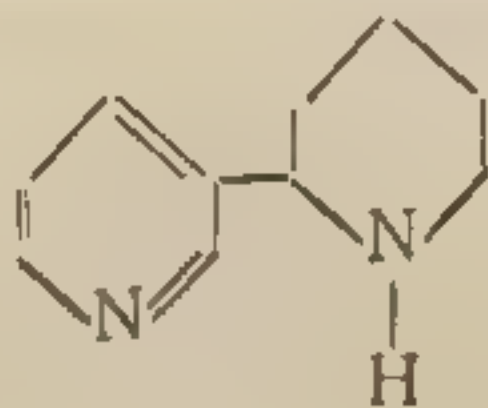
Заштрихована область образования связей Ван-дер-Ваальса.

Положительно заряженный азот молекулы, реагируя с анионным центром рецептора, дает начало возбуждательному процессу, т. е. деформации макромолекулы рецептора, но «громоздкая» часть молекулы благодаря образованию связей Ван-дер-Ваальса сдерживает деформацию и тем уменьшает возбуждающее действие. Как будет изложено ниже, при еще большем увеличении габаритов молекулы ТМА, особенно при замене всех 4 метильных групп на более тяжелые радикалы, холиномиметические свойства исчезают вовсе и сменяются на Н-холинолитические. Однако при увеличении габаритов молекулы Н-холиномиметиков за счет присоединения некоторых химических групп Н-холиномиметическая активность не уменьшается, а, наоборот, резко увеличивается. Так, сильным Н-холиномиметическим действием обладает так называемый ДМПП (1,1-диметил-4-фенилпиперазин).



Молекулу его можно себе представить как тетраметиламмоний, два метиловых радикала которого замкнуты путем присоединения фенилдиметиламина. ДМПП широко применяется зарубежной фармакологией в экспериментах как сильный Н-холиномиметик с очень слабым последующим литическим действием.

Резкое повышение активности происходит при присоединении к пиперидину пиридинового кольца. Примером влияния, которое оказывает включение в молекулу пиридинового кольца, служит Н-холиномиметическое свойство алкалоида анабазина.

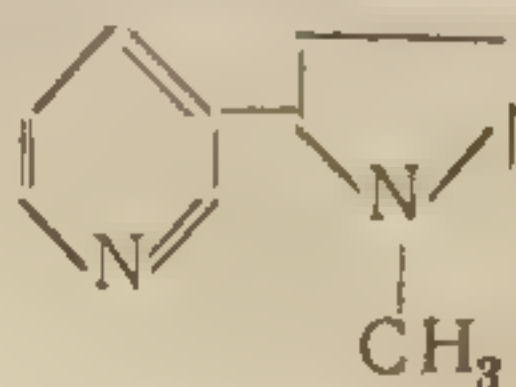


Анабазин

Алкалоид анабазин был выделен А. П. Ореховым из среднеазиатского растения *Anabasis arphilla*. Ему же принадлежит честь определения химического строения анабазина, который представляет собой β-пиридин-α-пиперидин. Фармакологические свойства анабазина были подробно исследованы в нашей лаборатории [Аничков С. В. и Плещицер А. Я., 1935].

При внутривенном введении анабазина повышается кровяное давление благодаря возбуждению симпатических ганглиев и выбросу адреналина из надпочечника. Вызываемое анабазином сильное возбуждение дыхания объясняется рефлексом с

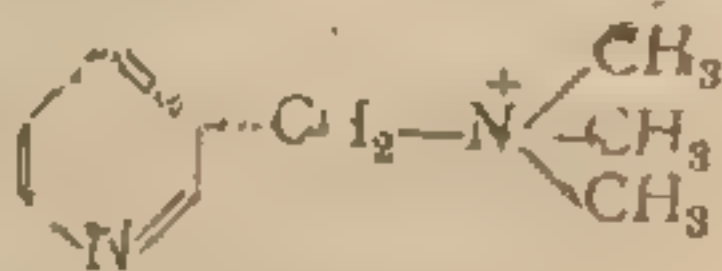
Н-холинорецепторов каротидных клубочков. По сравнению с пиперидином анабазин обладает значительно более сильным Н-холиномиметическим действием. Из этого следует, что присоединение к пиперидину пиридинового кольца вызывает скачкообразное усиление его холиномиметической активности. Такой же скачок происходит при присоединении к метилпирролидину пиридинового кольца, т. е. при переходе к никотину. Последний является β -пиридин- α -метилпирролидином.



Никотин

Весьма вероятно, что это резкое усиление Н-холиномиметической активности объясняется включением добавочного активного центра, взаимодействующего с рецептором. Было высказано предположение [Barlow R., 1964], что этим добавочным центром в молекуле никотина служит углеродный атом в положении 2 пиридинового кольца. Этот атом вследствие сдвига электронов в сторону азота имеет положительный δ -заряд, способный реагировать с отрицательным δ -зарядом рецептора, с которым реагирует эфирный кислород ацетилхолина. Подобная реакция тем более возможна, что углерод во втором положении пиридинового кольца в молекуле никотина находится примерно на таком же расстоянии от азота пирролидинового кольца, как эфирный кислород находится от азота в молекуле ацетилхолина.

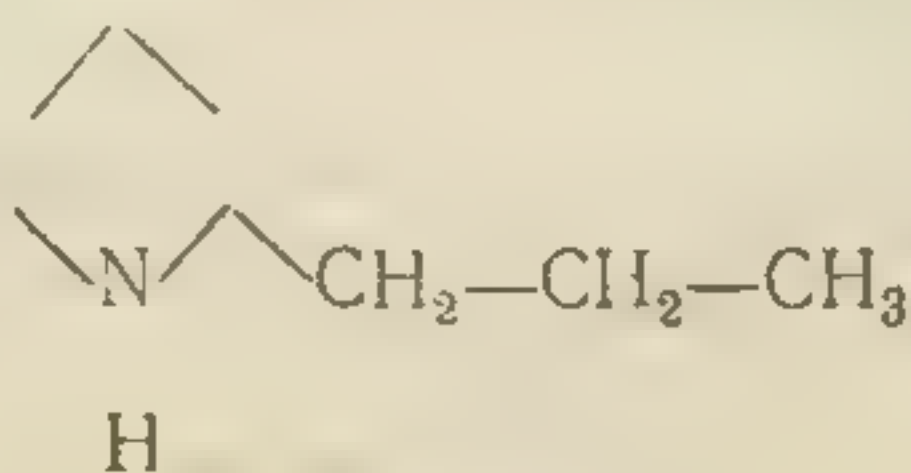
Такое же расстояние отделяет углеродный атом в положении 2 пиридинового кольца от азота пиперидинового кольца и в молекуле анабазина. Сильным Н-холиномиметическим действием обладает также пиридиновое производное тетраметиламмония (ПМТА), у которого углерод в положении 2 пиридина также отстоит от азота «катионной головки» на два углеродных атома. Бросается в глаза структурное сходство ПМТА и никотина.



ПМТА

Хотя никотин и является в отличие от ПМТА и самого ацетилхолина третичным амином, но при физиологическом pH он диссоциирует с образованием катиона, заряженного по азоту. Имеются также косвенные данные, говорящие в пользу предположения, что особо сильное Н-холиномиметическое действие анабазина и никотина связано с наличием в их молекуле пиридинового кольца, в котором происходит сдвиг электронов в сторону азота.

Алкалоид конинин является, как и анабазин, производным пиперидина, однако у конинина в α -положении к пиперидину присоединен не пиридин, а алифатический пропиловый радикал.



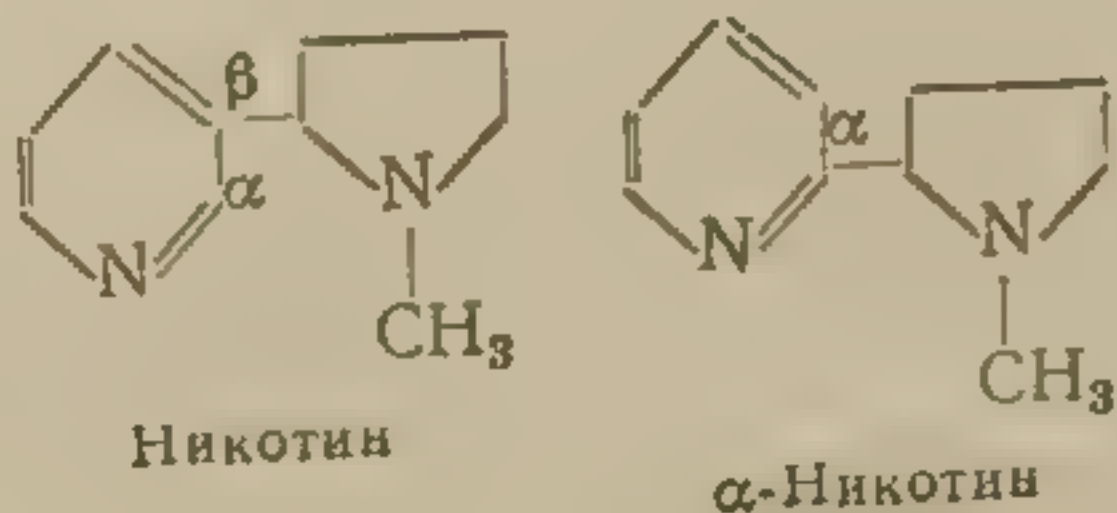
Конинин

Конинин обладает Н-холиномиметическим действием, но значительно более слабым, чем анабазин. В отношении каротидных Н-холинорецепторов это было показано в нашей лаборатории. Следовательно, присоединение гетероциклического кольца к пиперидину обеспечивает большее сродство к Н-холинорецептору, чем присоединение алифатической цепочки.

С другой стороны, имеются экспериментальные данные, согласно которым усиление Н-холиномиметической активности пиперидина достигается лишь присоединением гетероциклического кольца, имеющего двойные связи, т. е. пиридина, а не пиперидина. В свое время по просьбе автора этой книги А. П. Орехов получил гидрированный анабазин — пиперидил-пиперидин, т. е. вовсе не содержащий двойных связей. Опыты, поставленные в нашей лаборатории Г. Г. Клиnger, показали, что это соединение в отличие от анабазина очень мало активно.

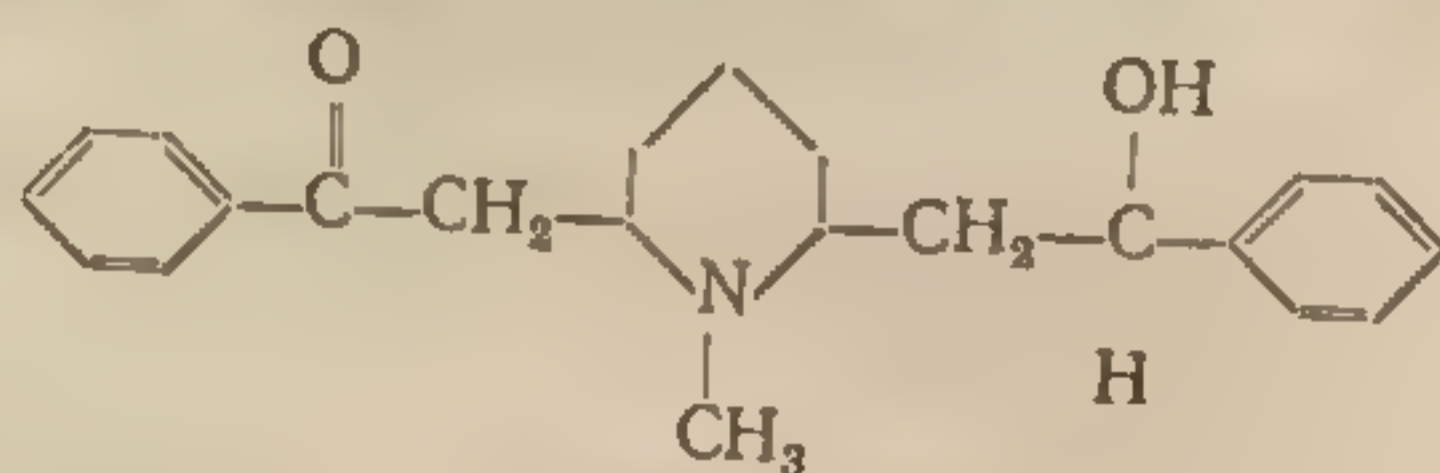
Известно, что сдвиг электронов в сторону азота происходит только при наличии двойных связей и не имеет места в пиперидиновом кольце. Сравнение анабазина с его гидрированным производным говорит в пользу предположения, что вторым активным центром в молекуле анабазина, принимающим участие в реакции с Н-холинорецептором, является углеродный атом в пиридиновом кольце, несущий δ -положительный заряд.

Существенное значение для Н-холиномиметической активности имеет положение углеродного атома 2 пиридинового кольца по отношению к азоту в насыщенном кольце. Об этом свидетельствует сравнение активности естественного никотина с его изомером, так называемым α -никотином. В то время как у никотина пирролидиновое кольцо присоединено к пиридиновому в β -положении последнего, у α -никотина пирролидин присоединен в α -положении.



α -Никотин обладает во много раз меньшей активностью, чем никотин. Как видно из формул, у никотина и его изомера различное расстояние между азотом пирролидинового кольца и углеродом, имеющим положительный заряд. У α -никотина их разделяет один углеродный атом, у естественного никотина — два. Следовательно, между активными центрами молекулы естественного никотина имеется такое же расстояние, как и между активными центрами ацетилхолина, а также между соответствующими центрами рецептора. Вероятно, этим и объясняется более высокая активность никотина.

К алкалоидным производным пиперидина относится также лобелин. Структура лобелина значительно отличается от анабазина и кониина. В его молекуле к метилпиперидиновому ядру присоединены две арилалкильные группы, обе в орто-положении по отношению к азоту; эти группы очень близки структурно между собой, differing лишь тем, что одна содержит кето-,



Лобелин

другая — гидроксильную группу. Лобелин обладает всеми характерными для Н-холиномиметиков свойствами: он возбуждает ганглии, вызывает выход адреналина из надпочечников [Аничков С. В., 1926] и, возбуждая каротидные хеморецепторы, стимулирует дыхание.

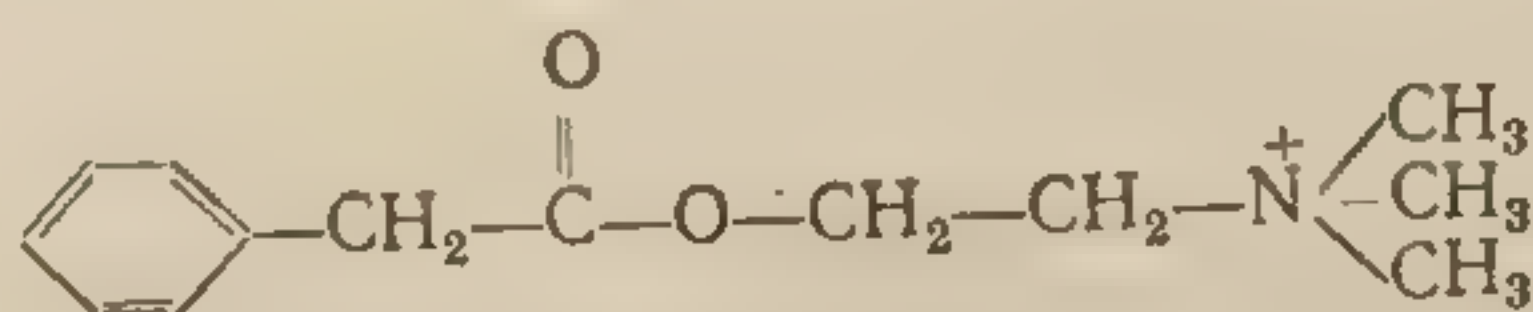
К растительным алкалоидам, молекула которых содержит пиперидиновое кольцо, принадлежит также цитизин. Он обладает Н-холиномиметическим действием, по силе превосходящим никотин. Действие его на Н-холинорецепторы каротидных клубочков впервые было показано нашим коллективом [Аничков С. В., 1937; Асратян С. Н., 1938], на основании чего М. Д. Машковский предложил цитизин в качестве рефлекторного дыхательного analeptika для лечебного применения. Кроме пиперидинового кольца, в молекуле цитизина имеются два кольца, одно из которых, ненасыщенное, подобно анабазину и никотину, содержит еще один атом азота. Каким образом это структурное дополнение так значительно усиливает сродство пиперидинового кольца к Н-холинорецепторам, остается невыясненным.

Все Н-холиномиметические группы никотина обладают токсическим действием на ганглионарную нервную систему насекомых, благодаря чему никотин и анабазин нашли применение в качестве инсектицидов. Для лечебных целей в качестве дыхательных analeptиков применяются только лобелин и цитизин.

Все рассмотренные нами до сих пор Н-холиномиметические вещества являются ни сложными, ни простыми эфирами, не содержат в

своих молекулах эфирной связи и потому по своей химической структуре очень далеки от ацетилхолина.

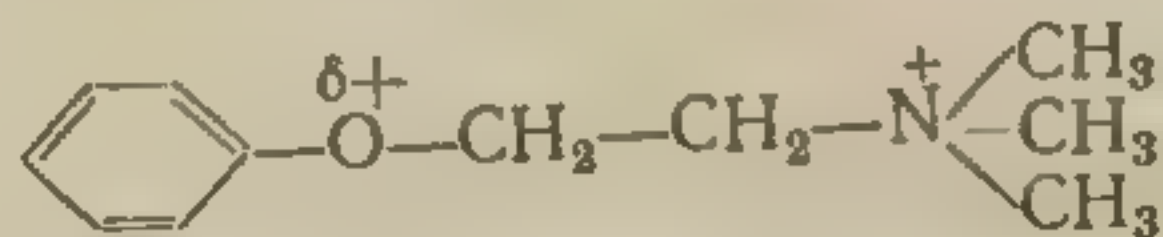
Однако среди Н-холиномиметиков есть вещества, содержащие эфирную связь и значительно более близкие к ацетилхолину по своей структуре. Как было уже указано выше, при изменении габаритов молекулы ацетилхолина с сохранением в ней активных центров прежде всего теряется способность реагировать с М-холинорецепторами, и получаются вещества с преимущественным Н-холиномиметическим действием. В частности, такое изменение характера действия наблюдается при увеличении до определенных пределов кислотной части молекулы ацетилхолина, т. е. при замене остатка уксусной кислоты на остаток кислоты с большим числом углеродных атомов. Очевидно, это увеличение габаритов молекулы препятствует реакции с М-холинорецептором и сообщает, таким образом, преимущественную реакцию с Н-холинорецептором. Особенно препятствует реакции с М-холинорецепторами и усиливает реакцию с Н-холинорецепторами включение в кислотную часть молекулы ароматического кольца. Так, например, фенилуксусный эфир холина вовсе лишен М-холиномиметической активности, в то время как по действию на Н-холинорецепторы он даже превосходит ацетилхолин в 3 раза.



Фенилуксусный эфир холина

Возможно, что усиление Н-холинолитической активности связано со сдвигом электронов, вызванным фенильным кольцом.

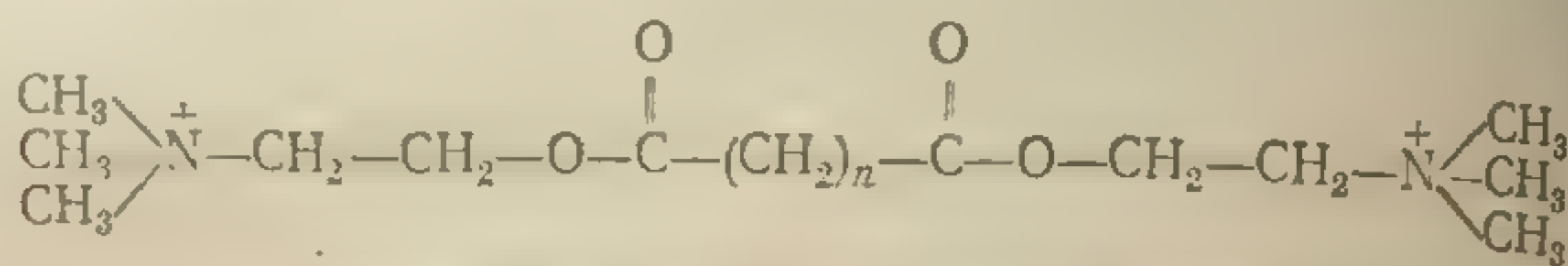
Избирательным и сильным Н-холиномиметическим действием обладает также фениловый эфир холина. Благодаря сдвигу электронов в направлении к ароматическому кольцу эфирный кислород этого эфира имеет положительный δ -заряд на том же расстоянии от азота, как у никотина, ДМПП и других не содержащих кислорода Н-холиномиметиков.



Фениловый эфир холина

Лишение М-холиномиметических свойств посредством увеличения размеров кислотной части молекулы может быть достигнуто при помощи «сдваивания» молекулы ацетилхолина. При

таким «сдваиванием» происходит увеличение размеров молекулы за счет кислотной ее части.



Дихолиновые эфиры дикарбоновых кислот

Веществами такой структуры являются дихолиновые эфиры дикарбоновых кислот жирного ряда. Подробное фармакологическое обследование этих веществ, общая формула которых показана выше, было произведено в лаборатории М. Я. Михельсона [Вишняков С. М., 1952]. Согласно исследованиям автора, вещества этого ряда обладают возбуждающим действием на Н-холинорецепторы ганглионарных синапсов, хромаффинных клеток надпочечников и каротидных клубочков, усиливающимся по мере удлинения соединительной полиметиленовой цепочки $(\text{CH}_2)_n$ от дихолинового эфира щавелевой кислоты ($n=1$) до дихолинового эфира пробковой кислоты ($n=6$), затем при дальнейшем удлинении $n=7$ и $n=8$ у эфиров адепиновой и себациновой кислот Н-холиномиметическое действие уменьшается.

Сопоставляя имеющиеся факты о структурных особенностях холиномиметиков, способных возбуждать Н-холинорецепторы, следует прежде всего подчеркнуть, что в этом действии главную роль играет катионная аммонийная «головка». Таким образом, можно полагать, что ионная связь с анионным центром рецептора играет в Н-холиномиметическом действии первенствующую роль. Между тем для возбуждения М-холинорецепторов существенно наличие не только катионной «головки», но и наличие на определенном расстоянии от последней двух центров эстерной группы или заменяющих их других двух активных центров. Поэтому сокращение размеров ацетилхолина вплоть до полного устранения эстерной группы, а также удлинение ее ведут к исчезновению М-холиномиметической активности, т. е. к созданию Н-холиномиметиков избирательного действия. Однако имеются факты, показывающие, что катионная «головка» является не единственным местом связи Н-холиномиметиков с рецептором. Об этом свидетельствует значительное повышение Н-холиномиметической активности при появлении в молекуле атома, несущего положительный δ -заряд на расстоянии от азота, соответствующем положению эфирного кислорода в молекуле ацетилхолина, т. е. на расстоянии трех межуатомных промежутков. Эта холиномиметическая активность, в отличие от М-холиномиметической, мало связана со стерической конфигурацией молекулы, из чего следует, что в реакции Н-холинорецептора с агонистом не обязательно участие трех активных центров, имеющих определенное пространственное расположение. Эти

отличия в структуре между М- и Н-холинолитиками позволяют делать предположения о различиях в структуре М- и Н-холинорецепторов.

Н-холиномиметики — лобелин, цитизин и субехолин — благодаря своему возбуждающему действию на дыхательный центр применяются как дыхательные analeптики.

Наблюдавшийся под влиянием уже малых доз никотина подъем кровяного давления зависит от возбуждения ганглиев симпатических вазоконстрикторов, а также от выхода адреналина из хромаффинных клеток надпочечников. В прессорном эффекте никотина и других Н-холиномиметиков участвуют также рефлексы с хеморецепторов каротидных клубочков. Возбуждение дыхания, вызываемое Н-холиномиметиками, почти полностью зависит от рефлексов, возникающих с каротидных и аортальных хеморецепторов. Лишь большие дозы никотина, лобелина и анабазина оказывают прямое возбуждающее действие на дыхательный центр. При внутривенном введении никотина, лобелина и анабазина возбуждению дыхания предшествует кратковременная его задержка, вызываемая рефлексами с легочных рецепторов, передаваемых по чувствительным волокнам блуждающих нервов. Этими рефлексами объясняются кашлевые движения, наблюдающиеся вслед за введением в вену раствора лобелина. Сам никотин представляет интерес как действующее начало табака и лечебного применения не имеет.

При резорбтивном действии никотина и других близких к нему Н-холиномиметиков, способных проникать через гематоэнцефалический барьер, к периферическому действию присоединяется сильное центральное действие. Считается, что в основе этого действия лежит избирательное влияние на Н-холинорецепторы центральных синапсов. Своеобразное «одурманивание», вызываемое курением табака, объясняется таким же действием никотина.

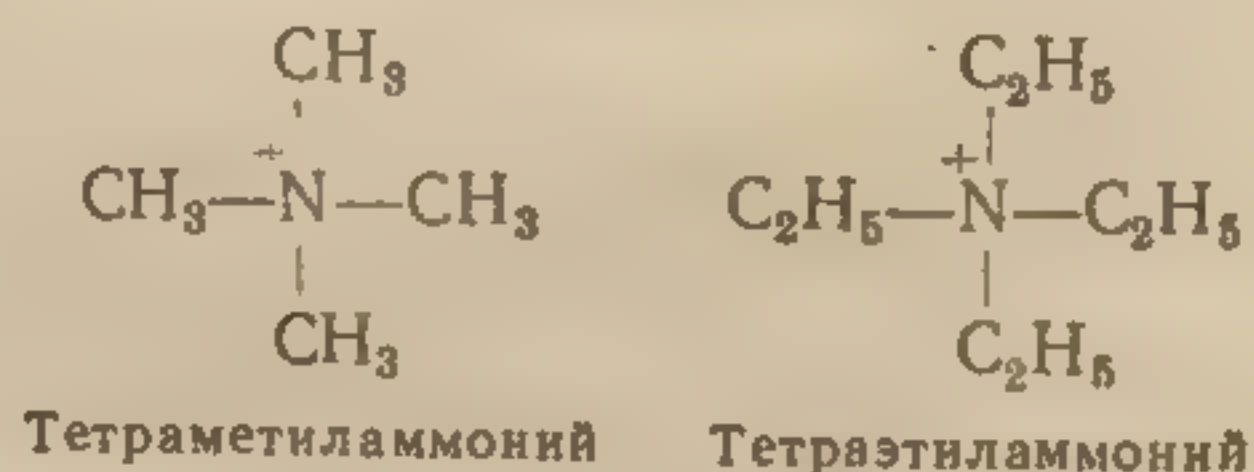
При введении животному небольших доз никотина он вызывает характерный тремор, а при более высоких дозах — клонические судороги. Сравнительно малые дозы никотина, поступающие в организм курильщика при курении табака, вызывают знакомое курильщикам ощущение эйфории и бодрости. По аналогии с действием никотина на периферии считается, что центральное его действие объясняется влиянием на Н-холинорецепторы центральных синапсов. Таким же действием обладают и другие Н-холиномиметики, способные проникать через гематоэнцефалический барьер, какими являются анабазин, цитизин, лобелин. Между отдельными Н-холиномиметиками центрального действия имеется некоторое различие в эффектах. Так, растения, содержащие анабазин и цитизин, не вызывают при курении свойственной табаку эйфории и для курения непригодны. Наоборот, эти алкалоиды применяются для отвыкания от курения табака.

Центральное действие никотина и других Н-холиномиметиков снимается центральными Н-холинолитиками, способными проникать через гематоэнцефалический барьер.

ГАНГЛИОЛИТИКИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Н-холинолитики соответственно характеру своего действия делятся на две группы: ганглиоблокаторы (ганглиолитики), преимущественно блокирующие ганглионарные Н-холинорецепторы и близкие к ним по чувствительности холинорецепторы мозгового слоя надпочечников и каротидных клубочков, и периферические миорелаксанты (так называемые курареподобные), блокирующие передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах. Следует думать, что это преимущественное действие отражает различия в структуре и реактивности Н-холинорецепторов ганглиев и поперечнополосатых мышц.

Наиболее простым по строению ганглиоблокатором является тетраэтиламмоний (ТЭА). Его молекулу можно себе представить как молекулу тетраметиламмония, в которой все 4 метильные группы замещены этильными.

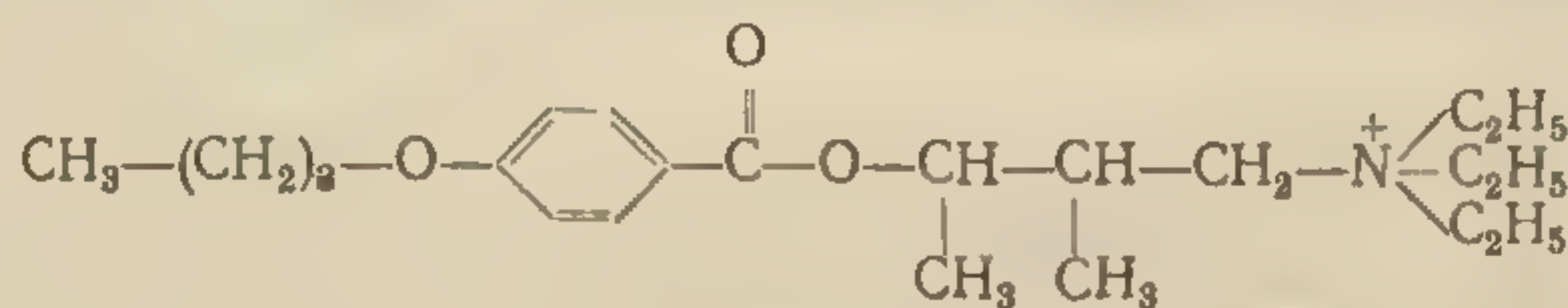


В то время как замена части метильных групп на этильные радикалы лишь уменьшает холиномиметическое действие тетраметиламмония, замена всех метильных радикалов превращает действие холиномиметическое в действие Н-холинолитическое. Это блокирующее действие можно объяснить следующим образом: аммонийный азот ТЭА, несущий катионный заряд, связывается с анионной функциональной группой рецептора, однако возникновению возбuditельного процесса мешают более габаритные по сравнению с метильными этильные радикалы, окружающие азот.

Согласно мнению некоторых авторов, это объясняется тем, что этильные радикалы мешают достаточному сближению катионного заряда «атакующей» молекулы с анионным зарядом рецептора. Нам представляется более вероятным другое объяснение, согласно которому возбuditельного процесса (т. е. деполяризации) не происходит, потому что окружающие азот этильные радикалы создают сферу притяжения связями Ван-дер-Ваальса, которые препятствуют деформации молекулы рецепторов. Благодаря этому не происходит повышения проницаемости мембраны для ионов, движение которых влечет за собой возбuditельный процесс. Однако анионный центр рецептора при этом свя-

зывается и уже не может реагировать на обычные концентрации ацетилхолина-медиатора.

Тетраэтиламмоний в виде хлорида или йодида был первым ганглиоблокирующим рецептором, предложенным для клинического применения, и успешно применялся в случаях, когда было показано ослабить вегетативные импульсы. Усиление ганглиоблокирующего действия моноаммонийного соединения, каким является тетраэтиламмоний, можно получить, заменяя один из радикалов при азоте на еще более крупный и более сложный, чем этиловый, радикал, способный создать как более обширные связи Ван-дер-Ваальса, так и другие более прочные связи. К таким соединениям относится кватерон — ганглиолитик, созданный академиком Академии наук Армении А. Л. Мнджяном. Как видно из приведенной формулы, его молекулу можно



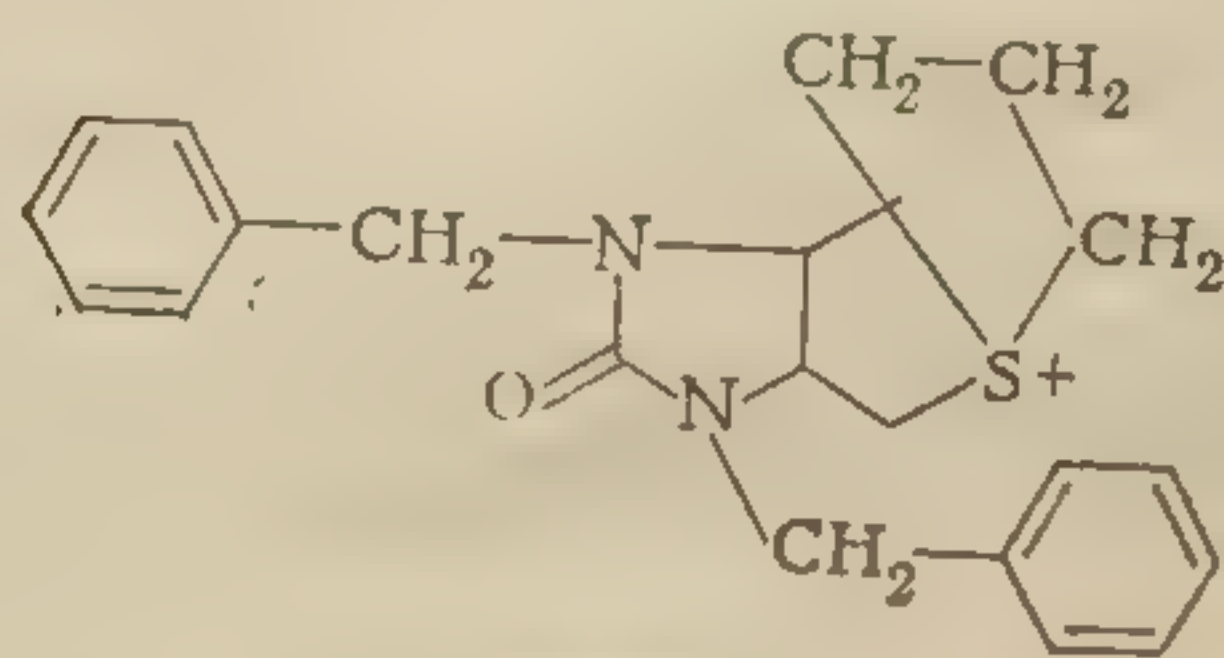
Кватерон

себе представить как молекулу тетраэтиламмония, один из этильных радикалов которого заменен более сложной группой, содержащей сложноэфирную и простую эфирную связи, а также ароматическое кольцо и несколько алифатических радикалов. Эта группировка может быть местом образования дополнительных связей с молекулой рецептора, усиливающих блокирующее действие. Кватерон обладает более сильным ганглиолитическим действием, чем тетраэтиламмоний.

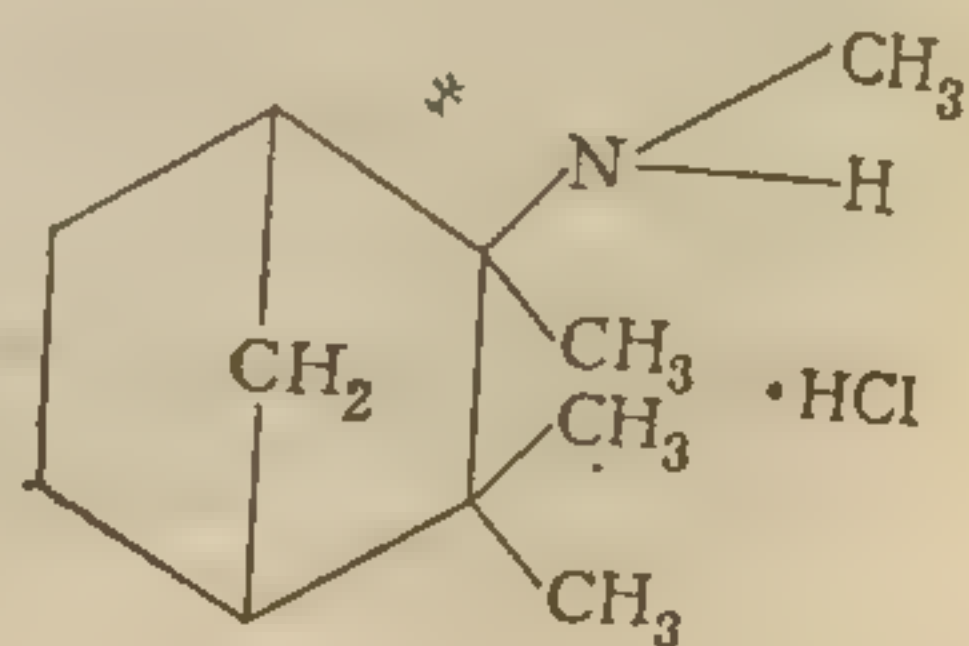
Азот моноаммонийного ганглиолитика может быть заменен серой, образующей сульфониновую группу, несущую положительный заряд и потому способную реагировать с анионной группой рецептора. Таким сульфониновым ганглиолитиком является арфонад. В этом сульфониновом соединении сера соединена с алифатическими радикалами, обеспечивающими вокруг положительного заряда серы поле, создающее связи Ван-дер-Ваальса. В организме арфонад быстро разлагается и благодаря кратковременной блокаде ганглиев применяется для управляемой гипотонии во время операции.

Вторичным амином, обладающим сильным ганглиоблокирующим действием, является мекамин (мекамин). К аминному азоту этого соединения присоединена громоздкая гидрофобная двукольцевая структура, наличие которой оно, очевидно, и обязано своими ганглиоблокирующими свойствами. Как вторичный амин мекамин липондорастворим, хорошо всасывается слизистыми, проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывая некоторое центральное действие.

Другим путем превращения моноаммонийного основания (каким является Н-холиномиметик тетраметиламмоний) в ганглионитик является присоединение к его молекуле дополнительной аммониевой группы, т. е. образование бисчетвертичного аммонийного основания. Включение в молекулу второй аммонийной группы создает второй катионный центр, имеющий возможность



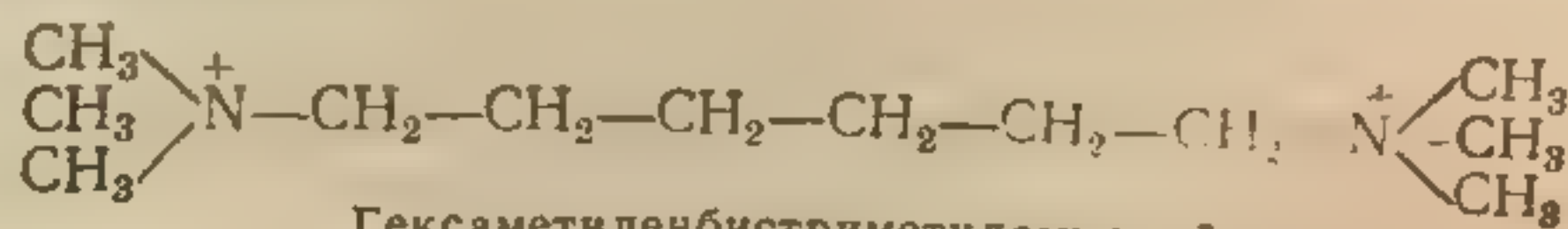
Арфонад



Мекамиламин

реагировать с анионными группами молекулы рецептора. Такую структуру имеют соединения, в которых две аммонийные группы разделены между собой полиметиленовой цепочкой (так называемые метониевые соединения). Было установлено, что метониевые соединения обладают избирательным действием на Н-холинорецепторы, причем в зависимости от длины метильной цепочки это действие преимущественно направлено на ганглионеполосатых мышц. В отношении ганглионарных холинорецепторов они обладают блокирующим действием, которое сильнее всего выражено при длине метиленовой цепочки в 5 или 6 атомов, т. е. при удалении аммонийных азотов друг от друга на 0,6—0,7 нм. Как при уменьшении, так и при увеличении этого расстояния ганглиолитическое действие метониевых соединений значительно снижается.

Метониевое соединение, имеющее 6 метиленовых групп между азотами, т. е. гексаметиленбистриметиламмоний, применяется в виде хорошо растворимых солей и является одним из самых мощных ганглиолитиков. Йодид гексаметиленбистриметиламмоний носит у нас сокращенное название «гексоний» (за рубежом — «гексаметоний») и представляет собой наиболее простое по строению бисаммонийное соединение, поскольку аммонийные его группы соединены между собой простой полиметиленовой цепочкой, а дибензосульфат того же основания называется «бензогексоний». Последний является несколько более эффективным и более дешевым препаратом. По предложению нашего отдела и А. И. Черкеса он внедрен в практику советского здравоохранения.



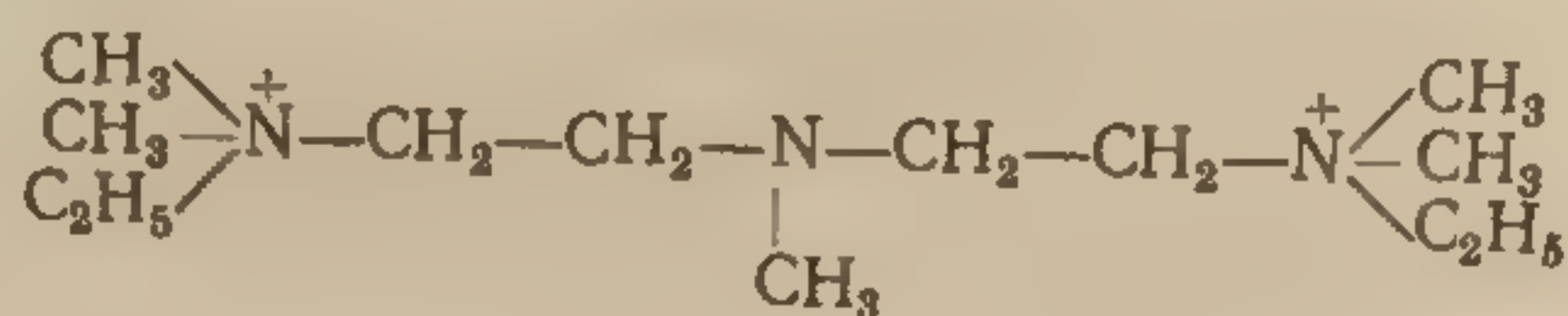
Гексаметиленбистриметиламмоний
(катион гексония и бензогексония)

Было показано, что гексоний и бензогексоний блокируют синапсы как парасимпатических, так и симпатических ганглиев, причем первые блокируются меньшими дозами этих ганглиоли-
тиков. В отличие от блокады, вызываемой большими дозами никотина и других Н-холиномиметиков, блокада, вызванная гексонием и близкими к нему ганглиолитиками, не предшествует возбуждению Н-холинорецепторов. Поэтому гексоний и бензогексоний, блокируя синапсы симпатических ганглиев, вызывают падение кровяного давления без первоначального подъема, не повышают секреции адреналина надпочечниками, не возбуждают каротидных клубочков, но без предварительного их возбуждения блокируют Н-холинорецепторы этих тканей. Отсутствие первоначального возбуждения свидетельствует о том, что гексоний и аналогично действующие ганглиолитики блокируют синапсы не в результате длительной деполяризации, а благодаря связыванию Н-холинорецепторов. Предполагается, что при этом ацетилхолин-медиатор, конкурентно вытесняемый из реакции, не в состоянии воздействовать на рецептор и не вызывает деполяризации мембран, поэтому блокирующее действие гексония и аналогично с ним действующих веществ можно назвать антидеполяризующим.

Более сильное ганглиоблокирующее действие большинства бисаммонийных соединений по сравнению с моноаммонийными свидетельствует о том, что они вступают в соединение с холинорецепторами посредством обеих аммонийных групп. Между тем сам ацетилхолин имеет лишь один катионный центр, из чего следует полагать, что и отдельный холинорецептор имеет также лишь одну функциональную анионную группу, вступающую в связь с катионной группой медиатора. Возникает вопрос, с какими же анионными группами могут реагировать две катионные группы ганглиолитика. Несомненно, что одна из них реагирует с той функциональной анионной группой рецептора, с которой реагирует сам медиатор-ацетилхолин. Относительно же второй можно высказаться только предположительно. Возможно, что эта вторая анионная группа, отдаленная от первой на расстояние 0,6—0,7 нм, принадлежит макромолекуле того же рецептора, но не принимает участия в реакции рецептора с медиатором. При таком допущении блокирующее действие бисаммонийных ганглиолитиков носит частично аллостерический характер. Однако можно допустить, что вторая катионная группа ганглиолитиков реагирует с функциональной анионной группой смежного рецептора, т. е. что бисаммонийный ганглиолитик связывает одновременно два соседних Н-холинорецептора. Если принять такое взаимодействие ганглиолитика, имеющего между катионными центрами 6 метиленовых групп с 2 рецепторными единицами, приходится допустить, что каждая из единиц рецептора имеет ширину, не превышающую 0,6—0,7 нм, т. е. имеет размеры, едва ли превышающие размеры самого ацетилхолина.

Как бы себе ни представлять расположение анионных центров, с которыми реагируют два катионных центра гексония и близких к нему бисаммонийных ганглиолитиков, одновременная реакция с двумя анионными центрами (т. е. связывание в двух точках) дает блокирование рецептора без предварительной деполяризации, образуя прочную связь, препятствующую деформации макромолекулы рецептора, вызывающей деполяризацию мембраны. Судя по силе блокирующего действия бисаммонийных соединений, можно думать, что взаимодействие двух катионных центров с двумя анионными группами рецептора образует более прочные связи, препятствующие его деформации, чем связи Ван-дер-Ваальса, образуемые гидрофобными радикалами, окружающими азот моноаммонийных ганглиоблокаторов.

Среди бисаммонийных ганглиолитиков имеются соединения более сложного строения, чем гексоний. К наиболее близким к нему по строению и по действию относится пентамин. Атомы азота этого соединения отделены друг от друга 5 атомами, т. е. расстоянием, близким к таковому у гексония, но соединительная цепочка не является простой полиметиленовой, а включает в себе метилированный азот. В отличие от гексония катионные «головки» пентамина содержат по две метильных и одну этильную группу.

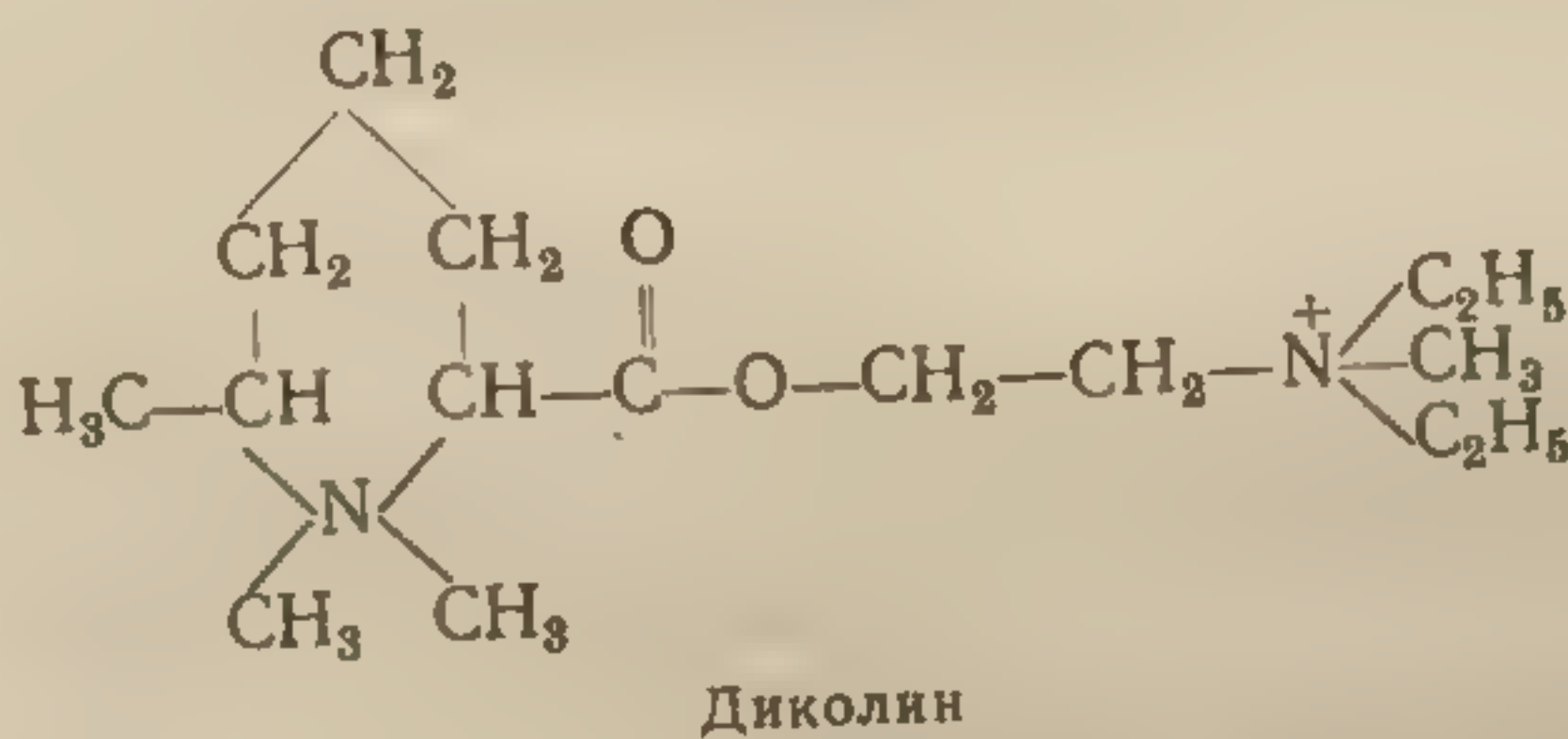
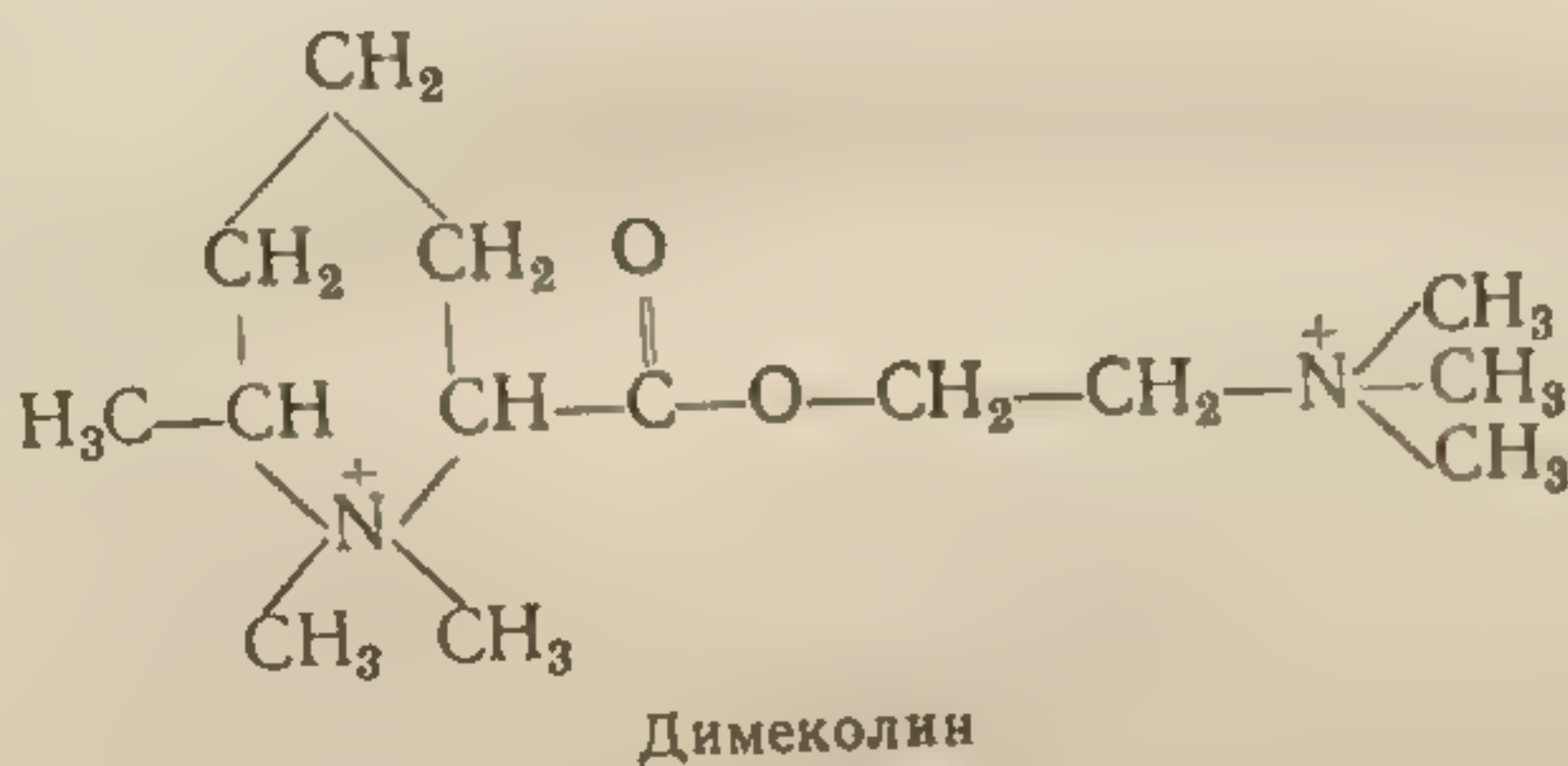
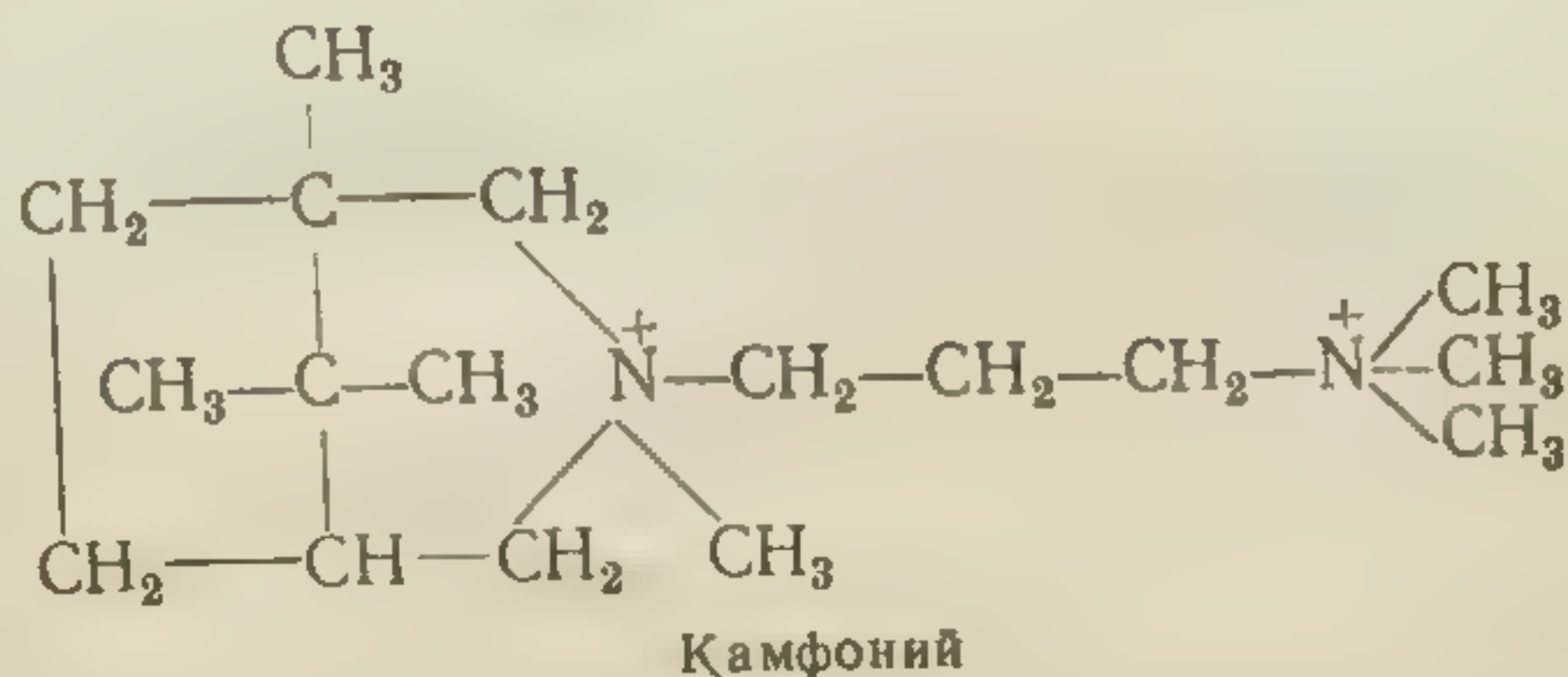


Пентамин

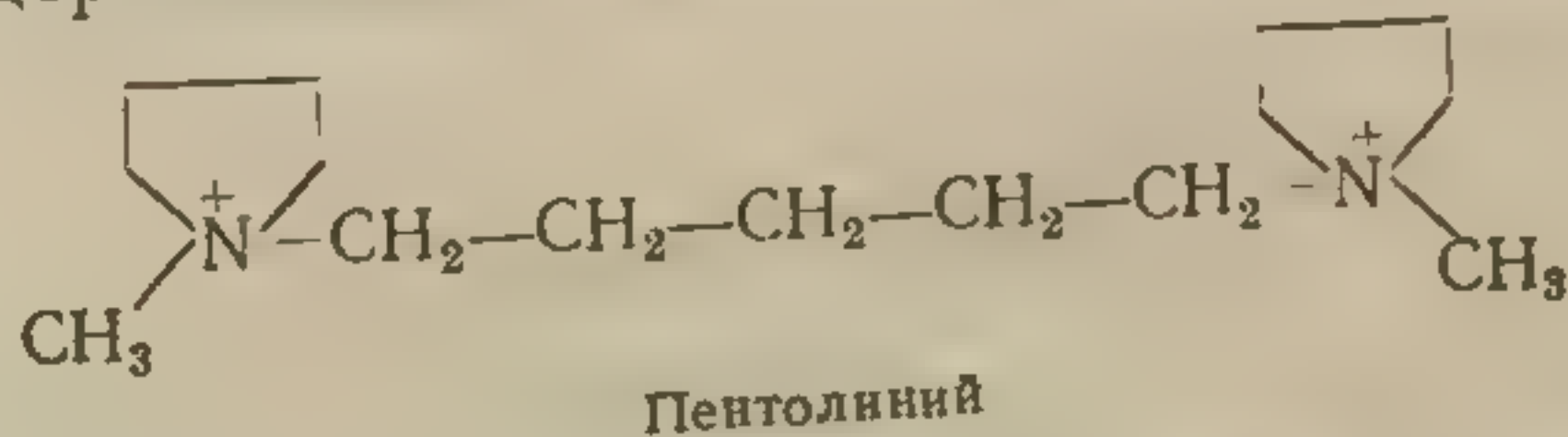
Эти отличия от гексония не имеют большого значения, так как по фармакологическим свойствам оба ганглиолитика близки.

Сопоставляя между собой ганглиолитики, являющиеся моноаммонийными и бисаммонийными основаниями, можно видеть, что превращение из Н-холиномиметика в ганглиолитик может осуществляться присоединением к азоту «тяжелых» радикалов, создающих связи Ван-дер-Ваальса, или путем присоединения дополнительной катионной «головки», способной реагировать с анионными группами молекулы рецептора. Вполне естественно, что ганглиолитическими свойствами обладают соединения, имеющие и ту, и другую особенность строения, т. е. две аммонийные группы и «утяжеляющий» радикал при одной из них. Подобную структуру имеет ганглиолитик камфоний. Это бисаммонийное соединение, причем один азот, как и у гексония, имеет три метильных радикала, а другой заключен в камфидиновое кольцо. Азоты у камфония разделены лишь тремя метиленовыми группами, но фактическое расстояние между положительными зарядами благодаря влиянию присоединенного к азоту кольца должно быть относительно больше. Те же особенности

строения имеют молекулы ганглиолитиков димеколина и диколина. Они представляют собой бисаммонийные соединения, один из атомов азота которых заключен в гетероциклическое пиперидиновое кольцо.

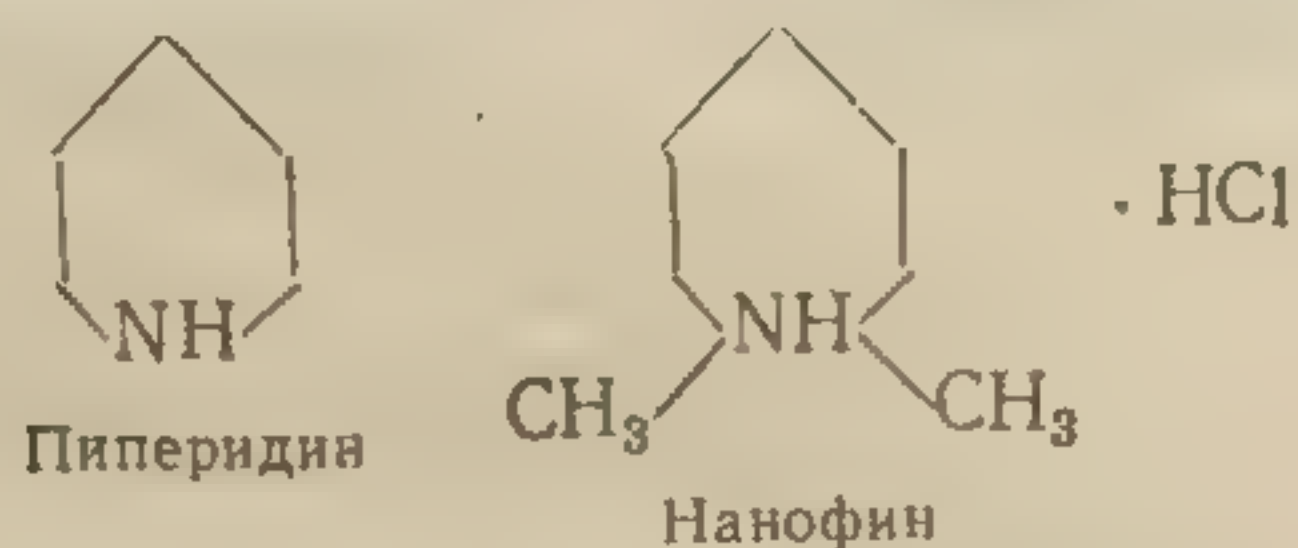


Бисаммонийным соединением, имеющим два катионных аммонийных центра, находящихся на расстоянии в 5 углеродных атомов и вместе с тем обладающих кольцевой гидрофобной структурой у каждого из атомов, является пентолиний — препарат, широко применяемый за рубежом как ганглиолитическое средство. Очевидно, в его ганглиоблокирующем действии принимают участие как ионные связи обоих катионных центров, так и связи Ван-дер-Ваальса, образуемые кольцевыми структурами.



Переход от Н-холиномиметиков к ганглиолитикам вследствие присоединения к молекуле дополнительных углеродных радикалов является общей закономерностью, которая относится не только к аммониевым основаниям, но и к вторичным и третич-

ным аминам. Как было указано выше, пиперидин и N-метилпиперидин обладают слабым Н-холиномиметическим действием. Введение в их молекулы в положении 2 и 4 дополнительных алифатических радикалов превращает их в Н-холинолитики, получившие лечебное применение в качестве ганглиоблокаторов. Предложенный для этой цели препарат нанофин химически представляет собой хлоргидрат 2,6-диметилпиперидина.



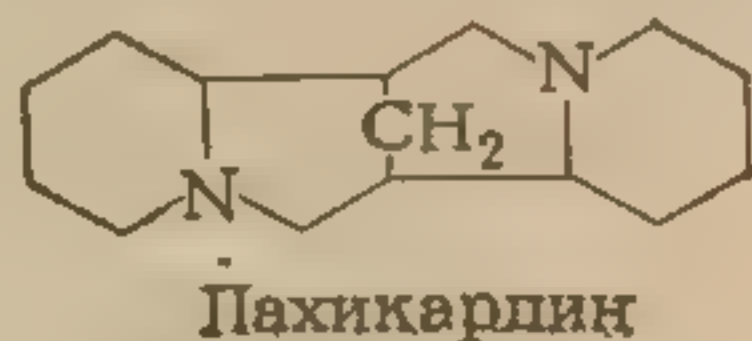
Введенный в практику советского здравоохранения харьковскими химиками и фармакологами пирилен является солью 1, 2, 2, 6, 6-пентаметилпиперидина, т. е. «утяжеленным» метилпиперидином.



Препараты эти, будучи вторичными и третичными аминами, а не аммонийными основаниями, относятся к ганглиолитикам умеренной силы действия. Они имеют то преимущество, что благодаря липодорастворимости лучше всасываются в кишечнике, чем соли четвертичных оснований, и потому вполне эффективны при приеме внутрь.

Третичным амином, обладающим умеренным ганглиоблокирующим действием, является растительный алкалоид пахикарпин.

Молекула пахикарпина содержит два пиперидиновых кольца, связанных между собой «жесткой» двухкольцевой структурой. Примечательно, что его атомы азота разделены пятью углерод-



ными атомами, т. е. тем расстоянием, которое благоприятствует ганглиоблокирующему действию бисаммонийных соединений. Можно думать, что атомы азота пахикарпина реагируют попарно с теми же анионными группами рецептора, с ко-

торыми реагируют бисаммонийные ганглиолитики, однако эти ионные связи, принадлежащие третичному азоту, слабее ионных связей четвертичных аммонийных групп. Но зато эти атомы азота окружены структурами, способными создавать связи Ван-дер-Ваальса.

Обладая блокирующим действием на ганглии симпатических сосудовуживающих нервов, ганглиолитики нашли широкое применение в качестве гипотензивных средств. Падение кровяного давления, вызываемое ганглиолитиками, зависит прежде всего от расширения артериол и прекапилляров, находящихся под постоянным тоническим влиянием симпатических нервов. Благодаря этому уменьшается сопротивление в артериальной сети, что при гипертонии является благоприятным действием ганглиолитиков. Однако одновременно увеличивается и общий объем кровяного русла, благодаря чему уменьшается обратный приток крови к правому сердцу и может упасть минутный объем крови. При этом особенно большое влияние оказывает расширение венул, также находящихся под постоянным влиянием симпатических импульсов. Задержка обратного притока крови при расширении сосудов, вызванном ганглиолитиками, особенно сильно выражена при вертикальном положении больного. При этом может наступить резкая «ортостатическая» гипотония, в возникновении которой при введении ганглиолитиков повинно также устранение ими рефлексов, поддерживающих нормальное кровяное давление и распределение крови.

Неблагоприятным «побочным» действием при применении ганглиолитиков в качестве гипотензивных средств является нежелательное при этом их действие на парасимпатические ганглии, которые блокируются, как правило, от меньших доз, чем ганглии симпатические. Вследствие этого, наряду с понижением кровяного давления у больных, нередко наблюдаются тахикардия, вялость кишечника, запоры, мидриаз и понижение аккомодации, а иногда и мужская импотенция.

Блокада парасимпатических ганглиев ганглиолитиками используется для ослабления моторики и секреции желудочно-кишечного тракта. Уже небольшие дозы гексония уменьшают моторику и секрецию желудка. Двигательная же активность кишечника при применении малых доз у здоровых животных даже несколько усиливается и уменьшается лишь при применении больших доз ганглиолитиков. Предполагается, что такое усиление перистальтики зависит от устранения ганглиолитиками центральных тормозящих влияний. Малые дозы их стимулируют также сокращения матки.

Ганглиолитики успешно применяются при язвенной болезни. Их благоприятный эффект объясняется не столько уменьшением сокращений и секреции желудка, как блокадой симпатических импульсов, чрезмерный поток которых вызывает дистрофию стенки желудка [Аничков С. В., Заводская И. С., 1965].

Важные данные для обоснования терапевтического применения ганглиолитиков были получены нашим коллективом при изучении влияния их на тканевой обмен и на нейрогенные дистрофии. Изменение тканевого обмена в результате блокирования ганглиев свидетельствует о нервной регуляции этого обмена и может дать представление о характере этой регуляции.

Интенсивность белкового обмена изучалась нами по скорости включения в тканевые белки меченного по сере метионина. Опыты были поставлены на крысах. В качестве ганглиолитика применялся гексоний в дозе 10 мг/кг, т. е. в дозе, блокирующей как парасимпатические, так и симпатические ганглии.

Было найдено, что гексоний на 38 % задерживает включение метионина в белки слизистой оболочки желудка [Аничков С. В., Заводская И. С., 1965] и снижает также включение метионина в белки скелетных мышц [Игнатьева М. А., 1958]. Однако те же дозы гексония 10 мг/кг не снижают, а, наоборот, стимулируют включение меченого метионина в белки стенки кишечника [Денисенко П. П., Заводская И. С., 1958].

Подобное противоположное действие ганглиолитика, блокирующего передачу центробежных импульсов в вегетативных ганглиях, свидетельствует о том, что синтез белков слизистой оболочки желудка и белков поперечнополосатой мускулатуры находится под постоянным стимулирующим влиянием вегетативных нервов, а синтез тканевых белков стенки кишечника — по-видимому, под тормозящим влиянием.

Согласно опытам Е. В. Моревой и А. И. Подлесной (1958), блокирование гексонием ганглиев ведет к понижению фосфорного тканевого обмена, снижая содержание в слизистой оболочке желудка богатых энергией фосфатных соединений (АТФ и КФ).

Блокирование гексонием симпатических ганглиев ведет также к значительному падению запасов норадреналина в иннервируемых тканях. Так, по опытам И. С. Заводской и Е. В. Моревой (1972) у крыс, убитых спустя 3 ч 30 мин после внутрибрюшинного введения гексония в дозе 10 мг/кг, содержание норадреналина в слизистой оболочке желудка снизилось с 4137 нмоль/кг до 945 нмоль/кг.

Поскольку определяемый в тканях норадреналин находится главным образом в аксонах окончаний симпатических нервов, обнаруженное в этих опытах понижение содержания норадреналина в слизистой следует отнести за счет понижения его количества в этих окончаниях, что свидетельствует либо об уменьшении синтеза норадреналина в аксоне, либо о замедлении продвижения по нему норадреналиновых гранул.

Наши исследования в фармакологии нейрогенных дистрофий показали, что блокада вегетативных ганглиев является одним из самых эффективных средств, предупреждающих подобные дистрофии [Аничков С. В. и др., 1969]. Нейрогенными дистро-

фиями называют деструктивные поражения органов, вызываемые нанесением на нервную систему чрезвычайного раздражения. При нанесении такого раздражения на рефлексогенные зоны или чувствительные нервы дистрофический процесс развивается в результате возникающих при этом рефлексов, и такая нейрогенная дистрофия может быть названа рефлекторной. При нанесении чрезвычайного раздражения непосредственно на центральную нервную систему развивающаяся дистрофия называется центрогенной.

Опыты показали, что гексоний в дозе 10 мг/кг, введенный внутривенно за 10 мин до нанесения травмы на двенадцатиперстную кишку, эффективно предупреждает развитие дистрофии слизистой подопытных крыс [Аничков С. В., Заводская И. С., 1965].

Такое же защитное действие оказывает гексоний (10 мг/кг) и у морских свинок, рефлекторная дистрофия желудка которых вызвана паложением зажима Пеана на двенадцатиперстную кишку. У животных контрольной группы (без введения препарата) на слизистой оболочке желудка образовались язвы, геморрагии и эрозии. Большинство животных этой группы погибли в течение первых суток, у некоторых из них были прободные язвы желудка. У подопытных свинок, получивших предварительно гексоний, число деструктивных изменений в желудке в среднем было в 20 раз меньше, чем у контрольной группы животных. Прободных язв у них не было вовсе.

Защитное действие от рефлекторных дистрофий стенки желудка, хотя и не столь сильное, как от гексония, было получено при предварительном введении других ганглиолитиков: тетраэтиламмония йодида (ТЭА) 20 мг/кг, триметилборниламмония йодида (ТМБА) и гастропина по 10 мг/кг [Аничков С. В., Заводская И. С., 1965].

Эффективно защищает гексоний слизистую оболочку желудка от дистрофии, вызываемой раздражением гипоталамуса, т. е. от так называемой центрогенной дистрофии [Морева Е. В., 1966].

Согласно исследованиям нашего коллектива, гексоний защищает от нейрогенной дистрофии также сердечную мышцу и печень [Веденеева З. И., 1964; Аничков С. В., Корхов В. В., 1969].

Изменения, обнаруженные световым микроскопом, являются конечными результатами дистрофического процесса, начинающегося значительно ранее в виде биохимических сдвигов и субцеллюлярных структурных изменений.

Опыты с гексонием на крысах показали, что блокирование вегетативных ганглиев, предупреждающее рефлекторную дистрофию слизистой желудка, предупреждает наблюдающиеся при этом изменения тканевого обмена.

Нами было найдено, что уже через час после травматизации двенадцатиперстной кишки крысы наблюдается задержка

включения меченого по сере метионина в тканевые белки слизистой оболочки желудка [Аничков С. В., Заводская И. С. 1955].

Предварительное введение гексония, защищающего слизистую желудка от развития нейрогенной дистрофии, вместе с тем предотвращает предшествующую дистрофии задержку внедрения метионина в тканевые белки, приближая скорость этого внедрения к норме [Заводская И. С., 1958].

Сравнивая описанное выше действие гексония на белковый обмен у контрольных животных с действием его на животных, подвергнутых чрезвычайному раздражению, мы видим коренное различие. В норме гексоний понижает белковый обмен, задерживая скорость внедрения метионина, в то время как при нанесении чрезвычайного раздражения он предупреждает угнетение обмена и повышает скорость внедрения в белки метионина, приближая ее к норме. Это противоположное действие тех же доз ганглиолитика может объясняться тем, что в первом случае гексоний, блокируя ганглии, лишает ткани нормальных вегетативных импульсов, стимулирующих тканевой обмен, в то время как при условии нанесения чрезвычайного раздражения гексоний, блокируя ганглии, защищает ткани от чрезмерного потока импульсов, нарушающих белковый обмен, благодаря чему обмен нормализуется. Подобная же зависимость от интенсивности вегетативных импульсов в момент применения препарата наблюдается и в действии гексония на содержание в тканях норадреналина. Как было сказано выше, при введении гексония животным в нормальных условиях он вызывает понижение уровня норадреналина в слизистой желудка, блокируя передачу импульсов в симпатических ганглиях (опыты на крысах). Однако препарат вызывает обратный эффект, если вслед за его введением животному наносится чрезвычайное раздражение, вызывающее дистрофию [Заводская И. С., Морева Е. В., 1972].

Нами было показано, что нанесение подобного раздражения ведет к понижению содержания норадреналина и истощению его запасов в тканях сердца, печени и в слизистой оболочке желудка, что является результатом чрезмерного потока симпатических импульсов. Гексоний, вызывающий в нормальных условиях понижение содержания норадреналина в тканях, не только не углубляет снижения, вызванного чрезмерной симпатической импульсацией, но в значительной степени препятствует ему. Можно заключить, что и недостаток симпатических импульсов, и чрезмерная их интенсивность ведут к понижению уровня норадреналина в тканях.

Введение гексония предупреждает также изменение уровня гликогена печени, вызываемое нанесением чрезмерного раздражения [Аничков С. В. и др., 1969].

Защитное действие ганглиолитиков от экспериментальных нейрогенных дистрофий, вызываемых нанесением раздражения, служит веским обоснованием для применения их при тех забо-

леваньях, в основе которых, как, например, язвенной болезни и микроинфаркта, лежит нейрогенное поражение тканей. Блокируя передачи чрезмерных вегетативных импульсов, возникающих в результате отрицательных эмоций или стойкого очага возбуждения в каком-либо отделе нервной системы, ганглиолитики могут существенно повлиять на течение этих заболеваний.

О возможности не только профилактического, но и лечебного действия гексония свидетельствуют опыты П. П. Денисенко (1957) на морских свинках с введением его после нанесения травмы на двенадцатиперстную кишку путем наложения на нее зажима Пеана на 10 мин. Судя по этим опытам, гексоний оказывается эффективным при введении его не только перед нанесением травмы, вызывающей рефлекторную дистрофию, но и при последующем его введении. Это лечебное действие блокирования ганглионарных синапсов может быть объяснено тем, что в развитии и поддержании дистрофических язв желудка, вызываемых травматизацией двенадцатиперстной кишки, играют роль не только рефлексы, возникающие в момент нанесения, но и рефлексы, вызываемые с травмированных участков кишки в последующее время. Перерыв этих рефлексов ганглиолитиками на уровне вегетативных ганглиев устраняет вредное их действие и способствует разворачиванию восстановительных процессов. Однако в том случае, когда чрезмерная импульсация, вызвавшая дистрофию, уже прекратилась, условий для лечебного действия ганглиолитиков нет и терапевтический эффект отсутствует.

Это явствует из результатов опытов О. Н. Забродина (1963, 1965), который применял гексоний до и после нанесения чрезвычайного раздражения путем иммобилизации и электризации. В то время как введение гексония перед нанесением такого раздражения эффективно предупреждало развитие язв желудка, введение тех же доз гексония (10 мг/кг), когда нанесение раздражения было полностью прекращено, не только не способствовало восстановлению, но ухудшало язвенный процесс. Следует думать, что нормальные симпатические импульсы, регулирующие трофику и стимулирующие обмен, содействуют восстановительным процессам в поврежденной ткани и угнетение этих импульсов ведет к задержке заживления слизистой.

Эти данные должны быть непременно учтены при назначении ганглиолитиков в случаях заболеваний с нейродистрофической этиологией. Если к моменту обращения больного к врачу продолжают еще действовать те нервные факторы, которые вызвали дистрофический процесс, назначение ганглиолитиков, прерывающих чрезмерный поток импульсов, вполне показано. Если же благодаря режиму покоя и другим лечебным мероприятиям причина, вызвавшая нейрогенную дистрофию, устранена, назначение ганглиолитиков не ускоряет, а может лишь затянуть восстановление поврежденных тканей, так как они подавляют

уровень катехоламинов, необходимых для нормального течения обменных процессов.

Вызываемая большими дозами ганглиолитиков фармакологическая денервация ткани может быть применена лишь в виде временной меры для обеспечения органам и тканям лечебного покоя, но при длительном применении они приносят несомненный вред и должны быть заменены иной лечебной тактикой.

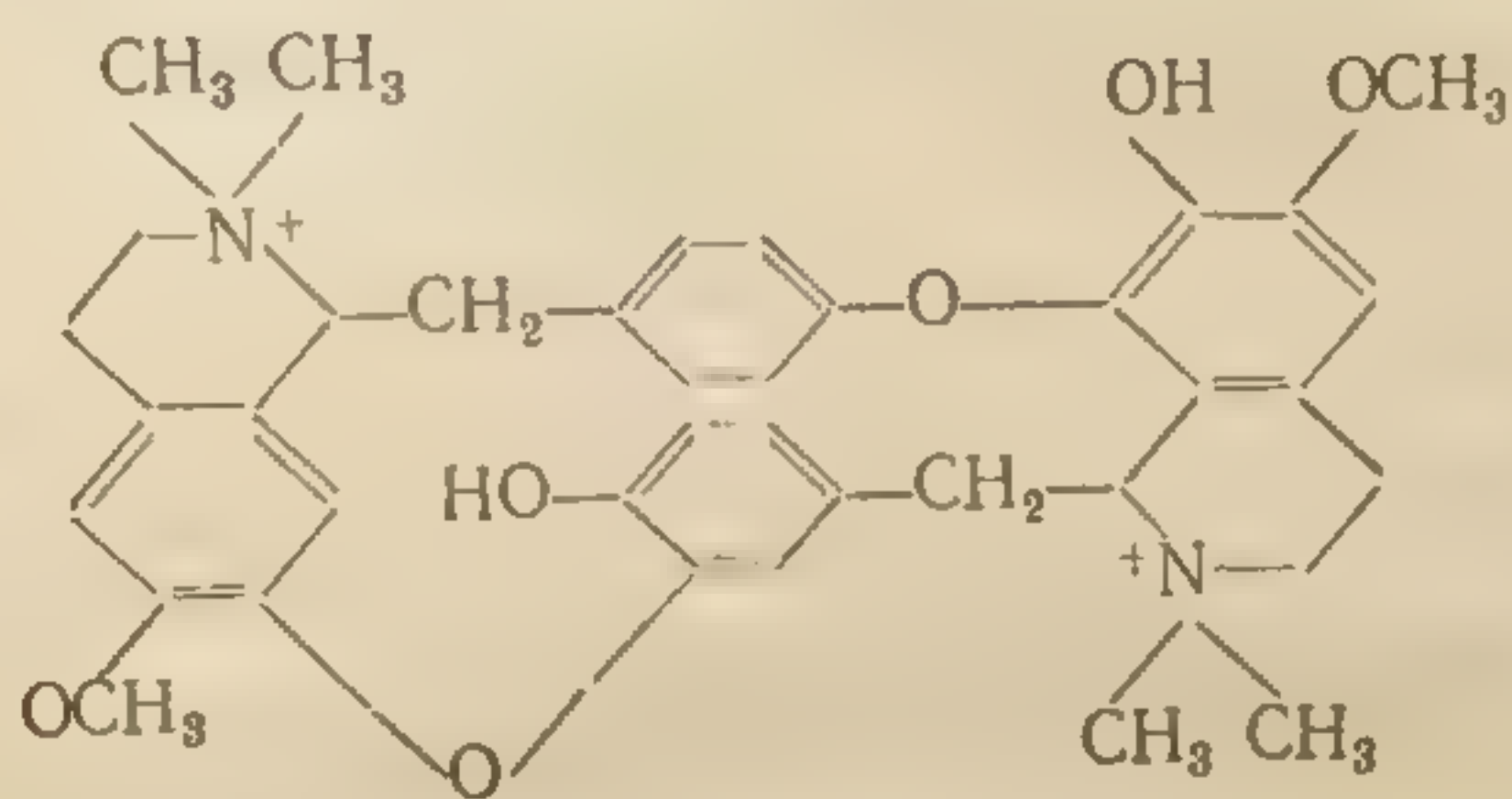
При применении ганглиоблокаторов надо иметь в виду, что полное прекращение передачи импульсов через ганглии не только защищает исполнительные органы от чрезмерных вегетативных импульсов, но и лишает их нервной регуляции, совершенно необходимой для нормальной жизнедеятельности тканей иннервируемых органов. Поэтому вообще следует избегать назначения высоких доз ганглиолитиков, особенно в течение длительного времени. Вызываемая ганглиолитиками атония кишечника и мочевого пузыря может быть снята М-холинномиметиками (карбахолин и др.). При вызываемом ганглиолитиками осложнении, так называемом ортостатическом коллапсе, т. е. при резком падении кровяного давления во время принятия больным вертикального положения, сопровождающегося потерей сознания, мерами помощи служат состояние покоя в горизонтальном положении с приподнятыми ногами и впрыскивание сосудосуживающих средств (мезатон и др.).

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

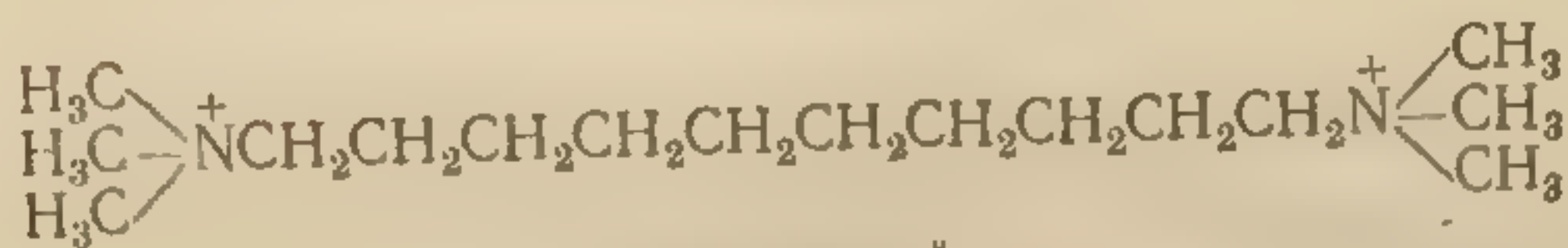
Как сказано выше, при увеличении длины метиленовой цепочки бисаммонийных соединений их ганглиоблокирующее действие снижается, а при наличии 10 метиленовых групп соединение приобретает исключительное сродство к Н-холинорецепторам поперечнополосатой мускулатуры. Таким соединением является декаметилен бистриметиламмония (декаметоний) — одно из сильных средств, блокирующих нервно-мышечные синапсы скелетных мышц. Однако механизм действия декаметония на Н-холинорецепторы иной, чем у гексония. Перед блокадой нервно-мышечных синапсов он вызывает кратковременное возбуждение холинорецепторов, проявляющееся во вздрагивании мышц.

Прямые опыты с применением микроэлектродной техники показывают, что декаметоний вызывает длительную деполяризацию постсинаптической мембраны, что влечет за собой после первоначального возбуждения нечувствительность к ацетилхолину-медиатору, т. е. блокаду синапсов. Нечувствительность холинорецепторов к ацетилхолину и холинномиметикам, появляющаяся вслед за длительной деполяризацией, принято называть десенситизацией. Показано, что десенситизация продолжается и после того, как длительная деполяризация заканчивается реполяризацией. Непосредственные причины такой десенситизации еще не выяснены. Примечательно, что не только декаметоний,

но и бисаммонийные соединения совершенно иной структуры, у которых расстояние между аммонийными группами также составлено 10 углеродными атомами, обладают избирательным блокирующим действием на нервно-мышечные синапсы. К таким бисаммонийным соединениям относится алкалоид кураре d-тубокурарин.



d-Тубокурарин



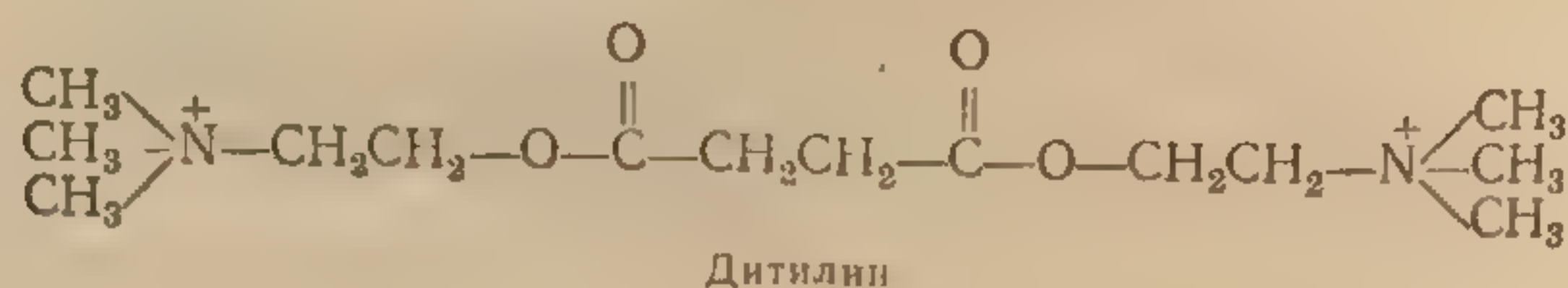
Декаметоний

Как видно из приведенных формул, оба эти миорелаксанта являются бисаммонийными соединениями, у обоих аммонийные группы разделены между собой 10 углеродными атомами, т.е. находятся на расстоянии около 1,4 нм, однако средние части молекул, соединяющие «катионные головки», у них очень различны. В то время как у декаметония атомы азота соединены простой полиметиленовой цепочкой, у d-тубокурарина средняя часть имеет сложную структуру, состоящую из нескольких колец. Отличаются эти вещества и по механизму своего миорелаксантного действия. В противоположность декаметонию d-тубокурарин вызывает блокаду синапсов и расслабление мышц без предварительного возбуждения. В результате воздействия d-тубокурарином Н-холинорецепторы лишаются способности реагировать на обычные концентрации ацетилхолина, и последний не вызывает уже деполяризации постсинаптических мембран. На этом основании декаметоний относят к деполяризующим миорелаксантам, а d-тубокурарин — к миорелаксантам антидеполяризующего действия.

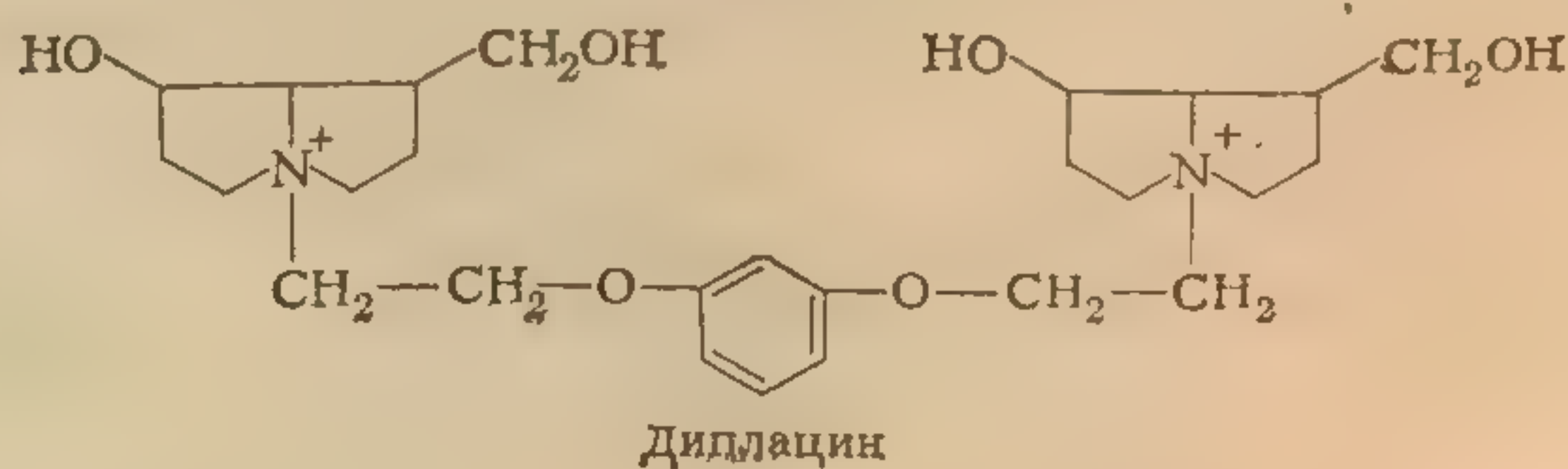
D. Bovet (1951), которому принадлежит заслуга создания первых синтетических заменителей кураре, по характерным чертам структуры делит бисаммонийные миорелаксанты на два класса: лептокураре, т.е. обладающие «узкой» молекулой, и пахикураре — с «широкой» молекулой. К первым относятся декаметоний и другие типичные деполяризаторы, ко вторым — d-тубокурарин и синтетические вещества антидеполяризующего действия. В действии этих двух классов миорелаксантов имеются характерные отличия.

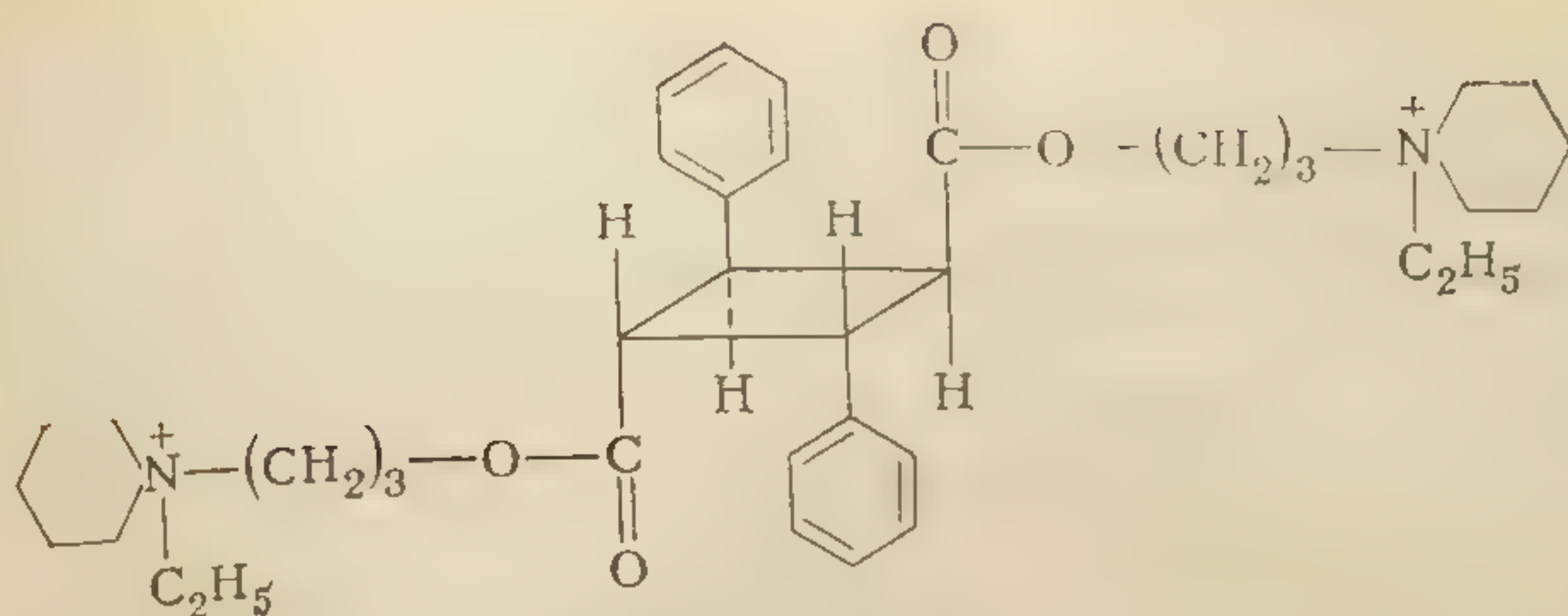
Блокирующее действие антидеполяризаторов может быть снято большими концентрациями ацетилхолина, а также антихолинэстеразными веществами, вызывающими накопление медиатора. Ввиду конкурентных отношений с ацетилхолином эти миорелаксанты иногда называют конкурентными. Наоборот, блокада, вызванная деполяризаторами, углубляется как ацетилхолином, так и антихолинэстеразными веществами. Антидеполяризаторы расслабляют все виды поперечнополосатых мышц позвоночных животных. Деполяризующие же миорелаксанты вызывают не расслабление, а медленное сокращение так называемых тонических мышц позвоночных, например прямой мышцы живота лягушки и некоторых групп мышц птиц, а также мышцы пиявки. Антидеполяризаторы же снимают контрактуру этих мышц, вызванную ацетилхолином, никотином и другими Н-холиними метками. Все эти отличия объясняются антидеполяризующим действием веществ одного класса и деполяризующим — другого.

К деполяризующим веществам из миорелаксантов, применяемых в советском здравоохранении, относится дитилин. По своему строению дитилин — типичное лептокураре, так как аммонийные группы его молекулы соединены между собой неразветвленной цепочкой атомов.



Из синтетических бисаммонийных миорелаксантов, созданных в Советском Союзе, к антидеполяризующим относятся анатруксоний и диплацин. Последний, будучи по основным признакам антидеполяризатором, обладает некоторыми признаками деполяризатора. Его действие плохо снимается антихолинэстеразными веществами. В настоящее время имеется множество работ, посвященных вопросу о зависимости действия от структуры миорелаксантов и о синтезе новых препаратов на основе этой зависимости [Харкевич Д. А., 1969].



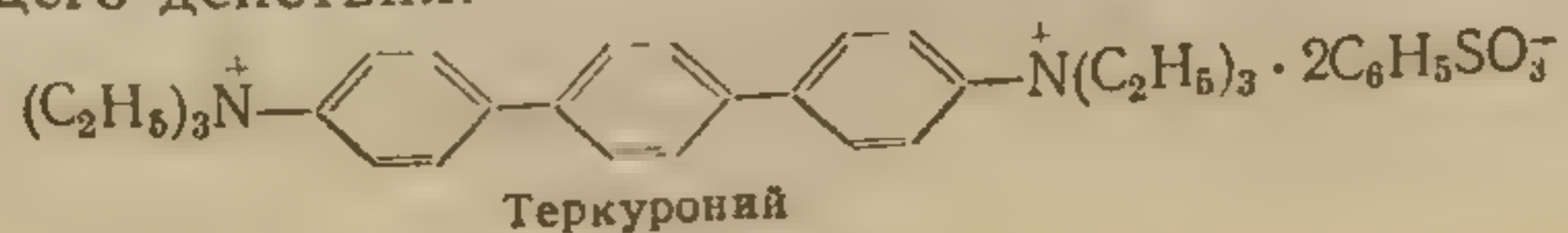


Анатруксоний

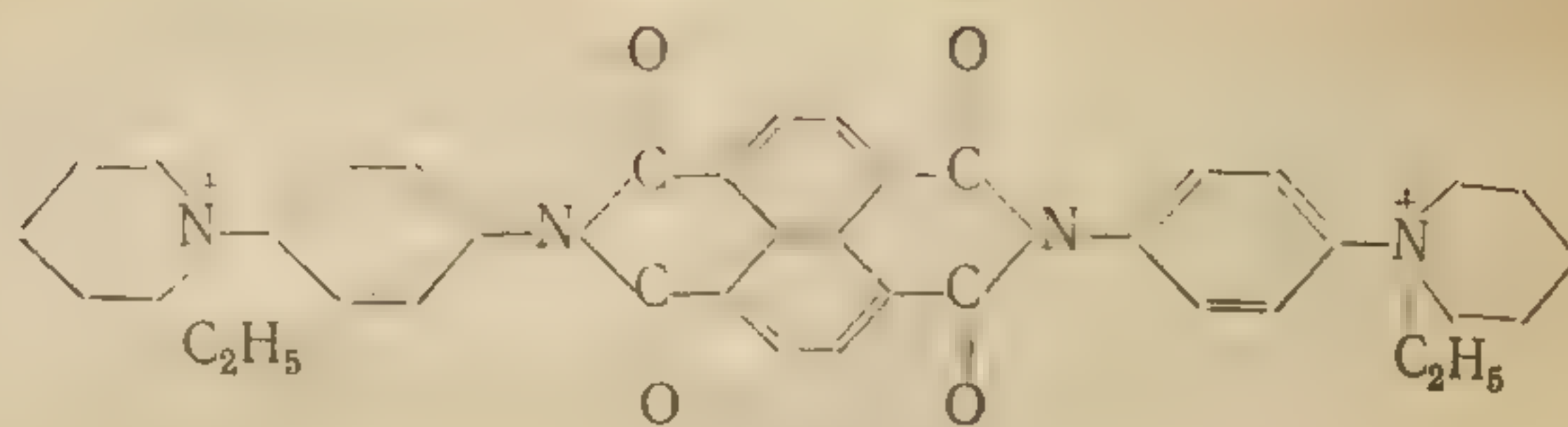
Зависимость между строением и курареподобным действием бисаммонийных соединений явилась предметом многолетних работ нашего отдела. Основной ряд изучаемых веществ принадлежал к производным дифенилэтана, синтез которых выполнен С. Ф. Торфом в лаборатории синтеза лекарственных веществ, руководимой Н. В. Хромовым-Борисовым.

Очень большое значение как для силы, так и для характера курареподобного действия бисаммонийных соединений имеет структура средней части молекулы, соединяющей аммонийные группы.

На основании сравнения структуры бисаммонийных соединений, обладающих деполаризующим или антидеполаризующим действием, Н. В. Хромов-Борисов высказал предположение [С. В. Аничков, Н. В. Хромов-Борисов, 1958], что разница в характере действия миорелаксантов зависит от степени «жесткости» их молекул. Миорелаксанты лептокурарного типа, как декаметоний, средняя часть молекулы которых состоит из линейной цепочки, обладают максимальной гибкостью; наоборот, структура d-тубокурарина, вещества пахикурарного типа, обеспечивает молекуле абсолютную жесткость. Этими различиями, согласно высказанному предположению, объясняется то, что декаметоний и другие лептокураре обладают деполаризующим действием, а d-тубокурарин и другие пахикураре являются антидеполаризующими миорелаксантами. Это предположение подтвердилось полученными в нашем отделе данными [Хромов-Борисов Н. В., 1972]. Исходя из построенной им гипотезы о значении жесткости молекулы для характера действия миорелаксантов, Н. В. Хромов-Борисов предложил в качестве периферических миорелаксантов два бисаммонийных соединения, получивших названия «теркуроний» и «ритетроний». Оба этих бисаммонийных соединения в средней части своей структуры, соединяющей аммонийные группы, содержат несколько ароматических колец, обеспечивающих им максимальную жесткость. Они оказались очень эффективными миорелаксантами антидеполаризующего действия.



Теркуроний



Ритетроний

Избирательность действия бисаммонийных миорелаксантов и зависимость характера их действия от гибкости или жесткости их структуры находят себе полное объяснение на основе современных представлений о механизме реакции холиномиметиков и холинолитиков с холинорецепторами.

Сильное избирательное действие на Н-холинорецепторы бисаммонийных соединений с расстояниями между катионными зарядами около 1,4 нм свидетельствует о том, что на этом расстоянии находятся соответствующие анионные центры рецепторов. Вероятно, эти анионные центры принадлежат двум разным рецепторным единицам, так как каждая единица соответственно имеющемуся у ацетилхолина лишь одному катионному центру должна иметь одну функциональную анионную группу. Всего вероятнее, что два анионных центра, с которыми реагируют бисаммонийные миорелаксанты, принадлежат двум смежным Н-холинорецептивным единицам. Реакция аммонийных «головок» бисаммонийных соединений, имеющих, как и ацетилхолин, метильные радикалы, должна оказывать на анионные центры рецепторов такое же воздействие, как и ацетилхолин, т. е. вызывать деформацию макромолекулы рецептора с последующей деполяризацией мембраны. Однако эта деформация возможна лишь в том случае, если не имеется препятствий со стороны самой атакующей молекулы. В случае, если с анионным центром реагирует молекула, имеющая достаточную степень гибкости, эта молекула, сама обладающая способностью к деформации, деформируется вместе с молекулой рецептора и не препятствует деформации последнего. Происходит деполяризация, однако в отличие от деполяризации, вызываемой ацетилхолином, она носит длительный характер и влечет за собой нечувствительность к ацетилхолину, т. е. вторичное блокирование синапсов. Сравнительная длительность деполяризации, возможно, объясняется тем, что бисаммонийные соединения в отличие от ацетилхолина не отторгаются от молекулы рецептора при деформации последнего. Быть может, каким-либо иным путем они препятствуют реполяризации и восстановлению ионного равновесия.

Так следует себе представлять механизм деполяризующего действия бисаммонийных миорелаксантов, имеющих гибкую структуру. Несколько отличается этот механизм при воздействии на рецепторы бисаммонийных соединений с жесткой структурой молекулы. Связывая две смежные анионные группы, они прочно

скрепляют их между собой и препятствуют деформации молекулы рецептора. Деполяризация не наступает, а вследствие оккупации рецепторов они защищены от воздействия и деполяризующего влияния ацетилхолина — происходит блокирование рецепторов.

При неполной жесткости молекулы бисаммонийных миорелаксантов могут занимать промежуточное положение по характеру своего действия. Малая гибкость ее допускает лишь небольшую деформацию рецептора, проявляются некоторые признаки деполяризации, но в основном блокирующее действие зависит от оккупации анионных групп, а не от длительности деполяризации.

Препятствия к деформации молекулы рецептора может создать не только жесткость воздействующей молекулы, но и некоторые другие ее структурные особенности. Несомненное влияние на характер действия бисаммонийного миорелаксанта имеют размеры радикалов, присоединенных к атомам азота. При замене метильных радикалов аммонийных групп на этильные деполяризующее действие бисаммонийных миорелаксантов может обратиться в антидеполяризующее. Так, декаметил-бистриэтиламмоний (декаметоний, в котором метильные радикалы у азота заменены на этильные) вызывает не сокращение прямой мышцы живота лягушки, а расслабление спазма, вызванного ацетилхолином. Этот пример показывает, что антидеполяризующее действие могут оказывать бисаммонийные соединения с гибкой структурой молекулы, если их анионные группы состоят из более крупных радикалов.

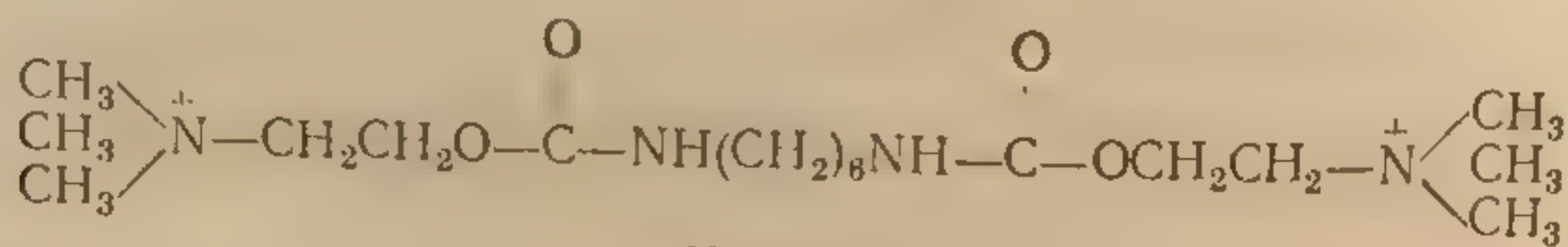
Усиление антидеполяризующего действия и исчезновение признаков деполяризующего действия при замене метильных радикалов аммонийных центров на более крупные происходит также и у бисаммонийных миорелаксантов с «полужесткой» структурой молекулы.

Судя по влиянию, которое оказывает на характер действия миорелаксанта замена метильных радикалов при азоте на этильные или другие более крупные радикалы, можно думать, что эти последние так же, как и жесткость молекулы, могут препятствовать деформации молекулы рецептора и тем предотвращать деполяризацию. Вероятно, деформации препятствуют дополнительные связи Ван-дер-Ваальса, создаваемые «громоздкими» радикалами с полем поверхности молекулы рецептора, окружающим его анионный центр. Препятствие к деформации рецептора может быть создано присоединением гидрофобных радикалов, создающих дополнительные связи Ван-дер-Ваальса, не только к аммонийным азотам, но и к соединительной части молекулы бисаммонийного миорелаксанта. Присоединение таких радикалов, как правило, усиливает антидеполяризующее действие миорелаксантов. Изменение характера действия бисаммонийных миорелаксантов при увеличении габаритов их молекулы от

деполяризующего типа действия к антидеполяризующему аналогично превращению при таких же структурных изменениях Н-холиномиметика, возбуждающего ганглии, в ганглиоблокатор, т. е. переходу от Н-холиномиметика к Н-холинолитику.

Строго говоря, депполяризующие миорелаксанты следует относить не к холинолитикам, а к холиномиметикам, так как действие их начинается с возбуждательного процесса и лишь в дальнейшем длительная депполяризация ведет к десенситизации рецепторов и блокированию синапсов. Поэтому переход от миорелаксантов депполяризующего типа к миорелаксантам антидеполяризующего типа действия при увеличении габаритов молекулы является, по существу, проявлением общей закономерности перехода от холиномиметического действия к холинолитическому.

При исследовании бисаммонийных соединений, имеющих между аммонийными группами более 10 атомов, было установлено, что с увеличением их числа до 15 миорелаксирующее действие веществ падает, но при создании «мостика» из 16 атомов сродство бисаммонийных соединений к холинорецепторам поперечнополосатых мышц вновь повышается. Примером бисаммонийного соединения со средней частью молекулы, состоящей из 16 атомов, является имбретил.



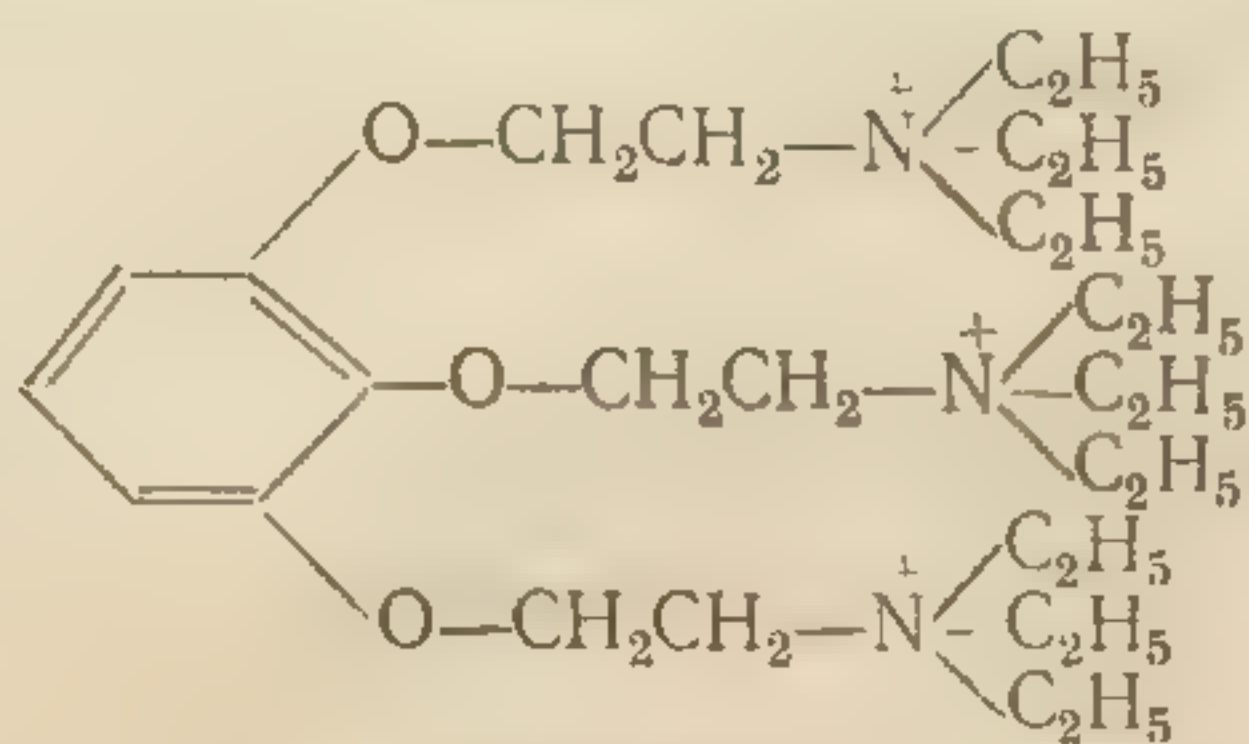
Имбретил

Это бисаммонийное соединение представляет собой как бы две молекулы карбахолина, аммонийные группы которых соединены между собой шестиметиленовой цепочкой, обладает очень сильным миорелаксирующим действием депполяризующего типа. Наличие сильных миорелаксантов среди бисаммонийных соединений, между атомами азота которых стоят 10 либо 16 атомов (что составляет расстояние около 1,4 нм и 2 нм соответственно), позволяет строить догадки о взаимном расположении смежных холинорецептивных единиц на холинореактивных участках мембран поперечнополосатых мышечных волокон.

Наличие бисаммонийных миорелаксантов с длинной цепочкой в 10 и 16 углеродных атомов привело Н. В. Хромова-Борисова к построению гипотезы о расположении холинорецепторов поперечнополосатых мышц по углам квадратов, стороны которых равны 1,4 нм, а по диагонали — 2 нм.

Наряду с бисаммонийными соединениями, среди миорелаксантов имеются и моноаммонийные, а также полнаммонийные соединения. Среди последних интерес для изучения связи между строением и действием веществ представляет так называемый

флакседил (галламин), который был первым синтетическим курареподобным препаратом, нашедшим клиническое применение.



Флакседил

Флакседил представляет собой производное пирогаллола, являясь триэфиром триэтиламиноэтанола. Он обладает типичным антидеполяризующим действием и по силе действия лишь в 5 раз уступает d-тубокурарину. Следует думать, что в курареподобном действии флакседила принимают участие все три алифатические цепочки, несущие на концах своих аммонийные «головки», так как аналогичные эфиры фенола и пирокатехина, имеющие соответственно лишь одну или две аммонийные группы, обладают значительно более слабым курареподобным действием. Этот факт говорит в пользу того, что все три катионных центра флакседила реагируют с тремя анионными группами рецептора, обеспечивая этим курареподобный эффект.

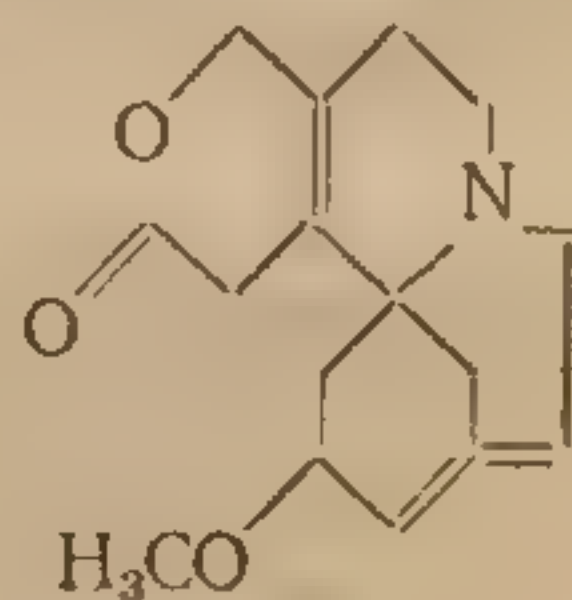
Вполне возможно предполагать, что в реакцию с функциональными анионными центрами рецепторов вступают лишь две крайние аммонийные группы флакседила, расстояние между которыми соответствует 9 углеродным атомам, а цепочка, занимающая среднее положение и несущая третью аммонийную группу, реагирует с анионной группой вне функциональных центров рецептора и обеспечивает пространственную ориентацию двух соседних с ней цепочек. Следует отметить, что большое значение для силы действия флакседила имеет наличие при азотах этильных радикалов, так как замена их метильными значительно ослабляет курареподобное действие.

Блокирование нервно-мышечных синапсов скелетных мышц может быть результатом действия и моноаммониевых соединений, а также и монсаминов. Такое блокирование происходит при воздействии больших доз солей аммониевых оснований и аминов, обладающих Н-холиномиметической активностью в результате вызываемой ими длительной деполяризации с последующей десенситизацией. Так, типичные Н-холиномиметики тетраметиламмоний и никотин вслед за возбуждением Н-холинорецепторов вызывают их нечувствительность к ацетилхолину-медиатору, т. е. литический эффект. Это литическое действие больших доз холиномиметика сказывается на всех Н-холинорецепторах, но прежде всего проявляется на рецепторах поперечнополосатых мышц. Однако подобному блокированию нервно-

мышечных синапсов, вызываемому токсическими дозами Н-холинномиметиков широкого спектра действия, предшествует сильное возбуждение всех Н-холинорецепторов, и поэтому они не могут иметь клинического применения как миорелаксанты.

Среди моноаминов имеются и такие, которые обладают достаточно выраженным избирательным антидеполяризующим действием на Н-холинорецепторы. К подобным аминам принадлежит растительный алкалоид β -эритроидин, а также алкалоиды некоторых видов растения дельфиниум-мелликтин и кондельфин. Особенно сильным блокирующим действием на нервно-мышечные синапсы обладают гидрированные производные β -эритроицина: дигидроэритроидин и тетрагидроэритроидин.

Следует упомянуть, что превращение эритроицина в четвертичное аммониевое основание не увеличивает, а, наоборот, лишает его курареподобного действия. Такое отрицательное влияние кватернизации на кураризующую способность третичных аминов является исключением и, как правило, превращение третичного амина в четвертичное аммониевое основание усиливает их способность блокировать нервно-мышечные синапсы.



β -Эритроидин

При применении миорелаксантов необходимо учитывать, к какой группе они принадлежат — к антидеполяризующему или деполяризующему типу действия. Ввиду этого при экспериментальном исследовании миорелаксантов непременно следует определять не только силу, но и механизм их действия и устанавливать, к какой группе — антидеполяризаторам или деполяризаторам — они относятся.

При испытании миорелаксантов на быстро сокращающихся мышцах без применения электрофизиологической методики разница в действии обеих групп может остаться незамеченной.

Наиболее простой и вместе с тем достаточно точный способ установить деполяризующий или антидеполяризующий механизм действия миорелаксанта — испытание на изолированной прямой мышце живота лягушки или на спинной мышце пиявки. Деполяризаторы вызывают их сокращение, а антидеполяризаторы, наоборот, снимают сокращение, вызванное ацетилхолином. Другим тестом, позволяющим отличать деполяризующее действие от антидеполяризующего, может служить испытание миорелаксантов на птицах, мышцы которых содержат как тонические, так и быстро сокращающиеся волокна. Вещества типа

d-тубокурарина вызывают у птиц вялый, а вещества типа декаметония — спастический паралич.

Деполаризующий или антидеполаризующий механизм действия миорелаксантов обнаруживается также в опытах с совместным введением их с антихолинэстеразными препаратами. Последние, как сказано выше, снимают блок нервно-мышечных синапсов быстро сокращающихся мышц, вызванный антидеполаризаторами, и, наоборот, усиливают блок, вызванный деполаризаторами.

Периферические миорелаксанты находят широкое применение в современной анестезиологии, обслуживающей большую хирургию. К ним прибегают для получения полного расслабления мускулатуры при обширных полостных операциях, особенно на грудной клетке. При этом обычно применяют дозы, вызывающие прекращение дыхания, переходя на дыхание искусственное. Для проведения интубации прибегают к кратко действующим миорелаксантам, в частности к дитилину. Для получения расслабления мускулатуры и обездвижения на более долгое время применяют преимущественно антидеполаризующие миорелаксанты — d-тубокурарин и др., действие которых при желании может быть прекращено с помощью антихолинэстеразных препаратов.

Другой областью применения миорелаксантов является тетанус, при котором они применяются для снятия судорог. При этом иногда стремятся применять дозы, вызывающие полное расслабление скелетной мускулатуры, но еще не парализующие диафрагму. Однако при таком назначении миорелаксантов необходимо иметь всегда наготове аппаратуру для искусственного дыхания на случай прекращения самостоятельного дыхания. Кроме того, миорелаксанты находят применение в нервных клиниках при спастической скованности и гиперкинезах. В этом случае требуется лишь неполная блокада нервно-мышечных синапсов и эффективными оказываются слабо действующие миорелаксанты. К таковым относятся некоторые третичные амины, например мелликтин и кондельфин. Будучи третичными аминами, эти алкалоиды способны хорошо всасываться слизистой кишечника при приеме внутрь.

Глава V

АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ ВЕЩЕСТВА И РЕАКТИВАТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Ацетилхолин может служить медиатором нервных импульсов только благодаря тому, что, исполняя свою функцию передатчика, он быстро разрушается. Эффект, вызванный ацетилхолином, проникшим через синаптическую щель, прекращается сразу вслед за воздействием его на холинорецептор, который

тотчас возвращается в исходное состояние, что обеспечивает максимальную его управляемость. Разрушение происходит с молниеносной быстротой под влиянием специфического фермента — ацетилхолинэстеразы. Прежнее ее менее удачное название — «истинная холинэстераза». Фермент этот относится к ферментам, обладающим способностью омылять сложные эфиры (эстеры) холина и носящим общее название холинэстераз. Ацетилхолинэстераза находится в области всех холинергических синапсов, главным образом в постсинаптических образованиях. Особенно богаты ею концевые пластины первично-мышечных синапсов. Она и является ферментом, инактивирующим ацетилхолин-медиатор после передачи им импульса. Кроме того, ацетилхолинэстераза имеется в эритроцитах, где роль ее непонятна. Ацетилхолинэстераза, специфически действующая на ацетилхолин, значительно слабее действует на другие эстеры холина, в частности на бутирилхолин. Среди других холинэстеров наибольшее значение имеет фермент, сильно омыляющий бутирилхолин и некоторые другие эстеры холина. Этот фермент теперь называют бутирилхолинэстеразой взамен прежнего названия «ложная холинэстераза». Бутирилхолинэстераза обладает меньшей специфичностью, чем ацетилхолинэстераза. Она в большом количестве находится в плазме крови. По-видимому, ее роль заключается в освобождении крови от ацетилхолина и других эфиров холина.

В настоящее время известно большое количество веществ, способных связывать и тем самым инактивировать холинэстеразы. Некоторые из них обладают преимущественным действием на ацетилхолинэстеразу, другие — на бутирилхолинэстеразу. Все они носят название «антихолинэстеразные вещества». При резорбтивном действии антихолинэстеразных веществ оно распространяется прежде всего на периферические М-холинорецепторы, т. е. на рецепторы синапсов между окончаниями постганглионарных холинергических нервов и клетками исполнительных органов. Поэтому первые симптомы действия антихолинэстеразных веществ в основном совпадают с влиянием М-холиномиметиков и проявляются следующим образом: сужение зрачков, слюноотделение, сужение бронхов, замедление ритма сердца, сменяемое тахикардией, усиление перистальтики, переходящее в спазм, понижение артериального давления, сменяемое его повышением, усиление сокращения матки и повышение тонуса мочевого пузыря. Как видно, в некоторых чертах эта картина действия отличается от действия М-холиномиметиков. Так, вслед за замедлением сердечного ритма наблюдается его учащение, а вслед за понижением кровяного давления — прессорный эффект. Эти отличия от действия М-холиномиметиков объясняются тем, что под влиянием антихолинэстеразных веществ ацетилхолин накапливается не только в области М-холинорецепторов, но и в области Н-холинорецепторов, в

частности в холинергических синапсах симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников. Вследствие этого происходит возбуждение симпатических вазоконстрикторов, возбуждение симпатических нервов сердца и гипердреналинемия.

Накоплением ацетилхолина в области Н-холинорецепторов поперечнополосатых мышц объясняется действие антихолинэстеразных веществ на нервно-мышечные синапсы: в малых дозах они облегчают передачу импульсов в этих синапсах, а в больших вызывают мышечные подергивания и затем блокаду нервно-мышечных синапсов по типу действия деполяризующих веществ.

Некоторые антихолинэстеразные вещества приводят к накоплению ацетилхолина и в центральных холинергических синапсах, вызывая соответствующие центральные эффекты. Этим свойством обладают антихолинэстеразные вещества, например третичные и вторичные амины и особенно фосфорорганические соединения.

При отравлении токсическими дозами антихолинэстеразных веществ вследствие глубокого угнетения ацетилхолинэстеразы в синапсах накапливается такое количество ацетилхолина, что происходит самоотравление организма собственными медиаторами. Наиболее грозными симптомами его являются спазм бронхов и остановка дыхания, вследствие паралича дыхательной мускулатуры, а для веществ с преобладанием центрального действия — судороги с последующим параличом.

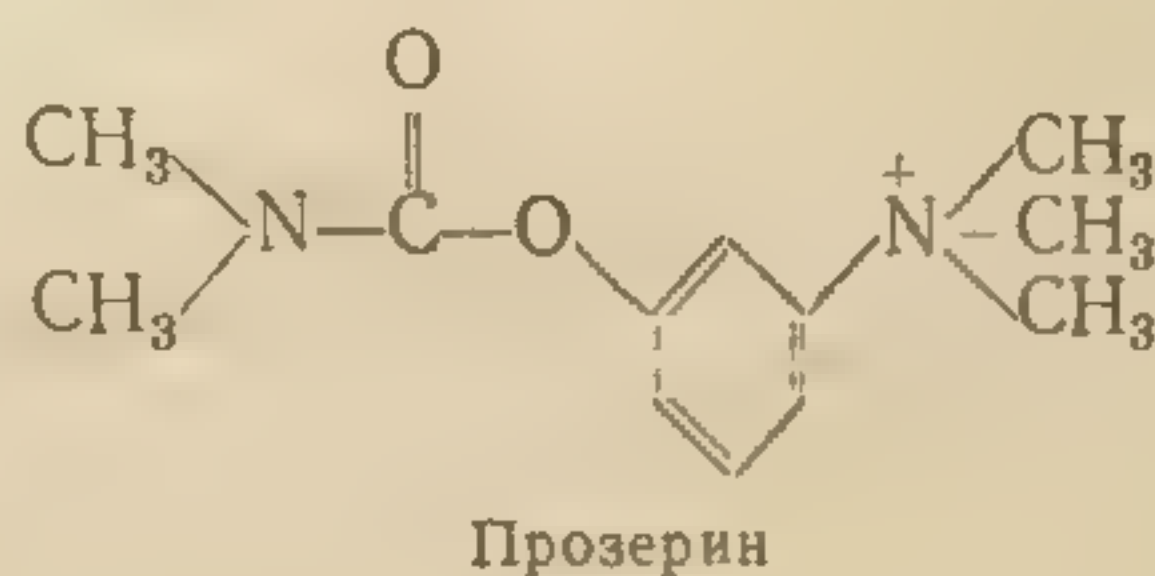
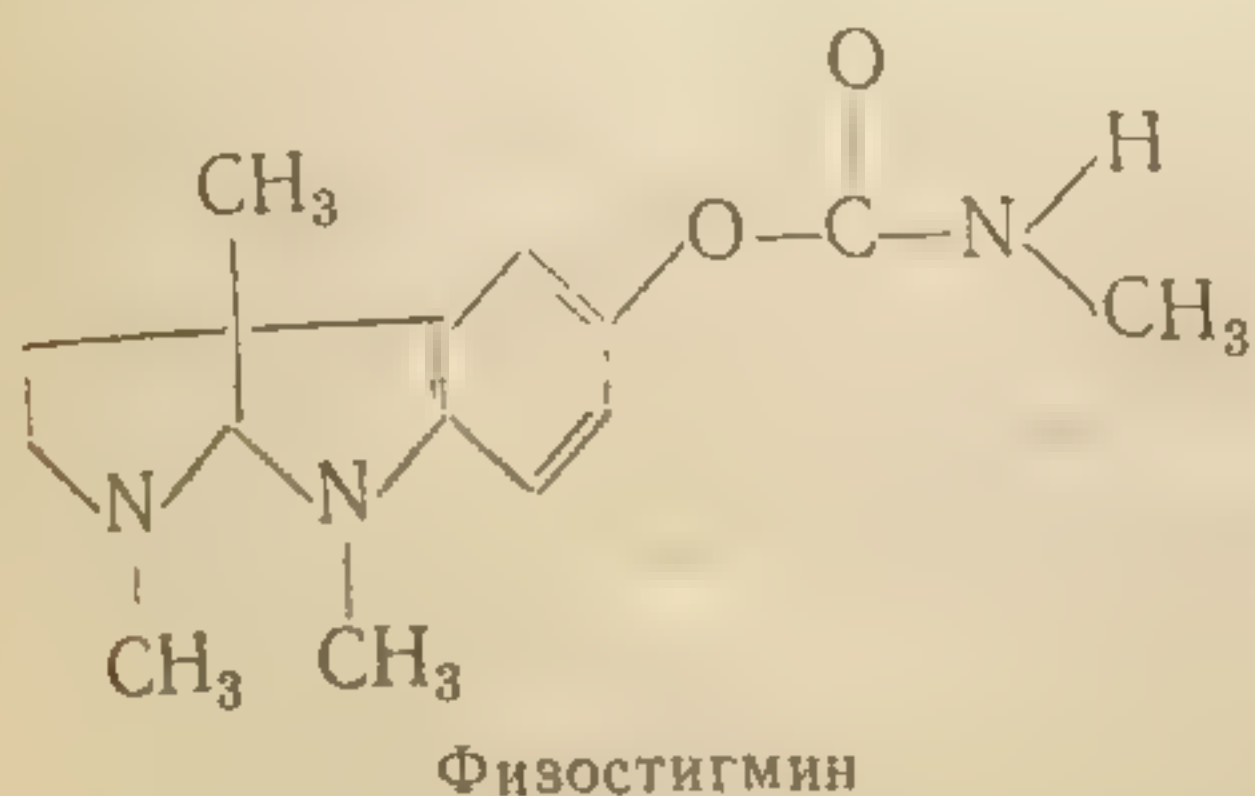
Давно известно и до сих пор применяемое в медицине антихолинэстеразное вещество физостигмин, алкалоид калабарских бобов, семян африканского растения *Physostigma venenosum*. Калабарские, иначе судилищные, бобы применялись туземцами для так называемого «суда божьего», согласно которому обвиняемому давалось токсическое количество этих бобов, и, если отравление кончалось смертью, это считалось божьим указанием на его виновность, выздоровление же считалось оправданием. Судилищные бобы были привезены в Европу в 40-х годах прошлого столетия из нигерийского порта Калабар. В 60-х годах из них был выделен в чистом виде алкалоид, получивший два названия: физостигмин и эзерин (последнее название — от слова «эзера», которым африканцы называли калабарские бобы). Первые фармакологические исследования показали близость действия физостигмина к пилокарпину и другим ядам, которые сейчас относят к М-холиномиметическим веществам. Но уже в начале нашего века были обнаружены особенности в эффектах физостигмина, которые указывали на своеобразие механизма его действия. Действие физостигмина, в частности сужение зрачка, не проявляется после полной денервации, например после удаления ресничного ганглия и последующей дегенерации его постганглионарных волокон, т. е. при полном отсутствии центральных импульсов. Наоборот, при

наличии хотя бы слабой импульсации, поступающей по холинергическим нервам, эффект этих импульсов под влиянием физостигмина резко усиливается. Большое значение для понимания механизма действия физостигмина имело открытое немецким фармакологом Н. Fühner (1918) необычайно сильное потенцирование физостигмином действия ацетилхолина. Было также показано, что физостигмин снимает действие кураре на поперечнополосатые мышцы и способен до некоторой степени суживать зрачок, расширенный атропином. В свое время особенности действия физостигмина пытались объяснить более периферическим действием его по сравнению с пилокарпином. В настоящее время все эти особенности действия физостигмина объясняются его антихолинэстеразными свойствами. Понятно, что после дегенерации холинергических нервов, когда ткань лишена источника ацетилхолина, антихолинэстеразное действие физостигмина не может проявиться, эффект же слабых импульсов, при которых освобождается небольшое быстро разлагающееся количество медиатора, усиливается благодаря инактивации ацетилхолинэстеразы. Тем же объясняется потенцирование физостигмином малых доз ацетилхолина.

Заслуга открытия антихолинэстеразного действия физостигмина и честь открытия химической передачи нервных импульсов принадлежат О. Löwi с сотр. (1930). При изучении свойств «вагусного вещества», обнаруженного им в жидкости, питающей изолированное сердце лягушки, и при сравнении этого вещества с ацетилхолином было обнаружено, что как вагусное вещество, так и ацетилхолин инактивируются тканью сердца. Инактивирование это состоит в омылении, так как ацетилирование продуктов распада восстанавливает их активность. Далее было показано, что физостигмин тормозит активность фермента, омыляющего как ацетилхолин, так и идентичное с ним вагусное вещество. Фермент, этот впоследствии был назван холинэстеразой. Так получила объяснение фармакологическая активность физостигмина как антихолинэстеразного вещества. Это открытие имело большие последствия: 1) оно дало возможность самому О. Löwi в своих опытах использовать физостигмин для стабилизации ацетилхолина и благодаря этому бесспорно доказать его роль как медиатора; 2) оно побудило изучить связь между строением физостигмина и его антихолинэстеразным действием, что привело к созданию синтетических антихолинэстеразных средств. Было показано, что наиболее существенной частью молекулы физостигмина для его активности является эфирная связь между фенильной группой и остатком карбамминовой кислоты.

Сложные гетероциклические кольца молекулы физостигмина имеют лишь то значение, что благодаря наличию в них амминого азота соединение обладает основными свойствами.

Исходя из этих заключений, был синтезирован ряд соединений, обладающих антихолинэстеразными свойствами. Из этих соединений наибольшее значение приобрел прозерин (синоним — простигмин).



Прозерин до сих пор широко применяется как антихолинэстеразное средство.

Являясь четвертичным аммонийным основанием, прозерин отличается от физостигмина, содержащего в своей молекуле третичный и вторичный амины. Благодаря этому прозерин значительно хуже, чем физостигмин, проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает более слабое центральное действие, но зато вызывает более сильный эффект в области периферических холинергических синапсов.

Согласно энзимологическим экспериментам физостигмин и прозерин инактивируют как ацетилхолинэстеразу, так и бутирилхолинэстеразу, причем прозерин оказывает одинаковое по силе действие на оба фермента, а физостигмин действует сильнее на бутирилхолинэстеразу.

Из естественных алкалоидов, обладающих антихолинэстеразным действием, заслуживает внимания галантамин, выделенный впервые фитохимиками Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института в 1951 г. из подснежника Воропова, антихолинэстеразные свойства которого были обнаружены проф. М. Д. Машковским. Несколько позже болгарскими фитохимиками из другого вида подснежника (*Gallanthus nivalis*) был выделен алкалоид, названный ими нивалином.

При более тщательном изучении оказалось, что нивалин вполне идентичен галантамину. Галантамин сильнее, чем физостигмин и прозерин, повышает передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах. Кроме прозерина, в настоящее время синтезирован большой ряд аминов, обладающих антихолинэстеразным действием.

Из синтетических антихолинэстеразных веществ должен быть отмечен так называемый тензилон, иначе эдрофонум. Тензилон, кроме антихолинэстеразного действия, обладает также прямым облегчающим действием на передачу импульсов с двигательных нервных окончаний на скелетные мышцы.



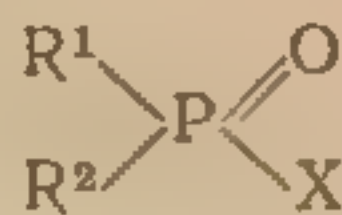
Тензилон

Как видно из сравнения формул тензилона и прозерина, молекула тензилона представляет собой спиртовую часть молекулы прозерина, в которой одна метильная группа при азоте заменена на этильную. Такая замена в молекуле самого прозерина несколько усиливает его антихолинэстеразное действие. Однако лишенный кислотного остатка и эфирной связи с ней тензилон оказывает более слабое, а главное — значительно более кратковременное действие, чем прозерин.

Физостигмин и все другие антихолинэстеразные вещества, являющиеся аминами, обладают обратимым действием. Даже при самом сильном отравлении через несколько часов после введения яда явления отравления прекращаются вместе с освобождением организма от яда. В опытах на изолированных органах вещества этого ряда, которые иногда называют антихолинэстеразными обратимого действия, легко «отмываются» чистой питательной жидкостью.

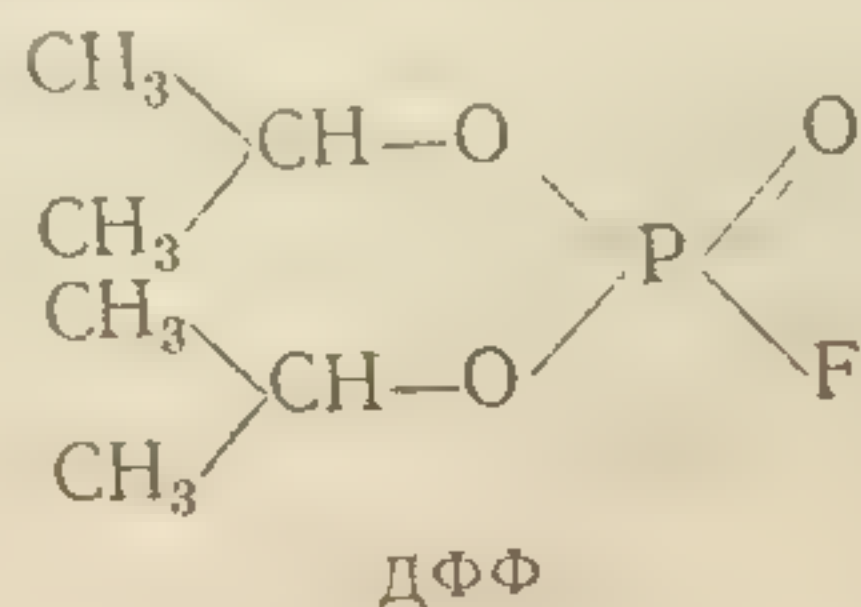
В настоящее время известны антихолинэстеразные вещества, обладающие значительно более длительным, практически необратимым действием. Таковыми являются фосфорорганические ингибиторы холинэстераз. Соединения этого ряда были впервые синтезированы А. Е. и Б. А. Арбузовыми (1932), затем был описан синтез так называемых эфиров Ланге.

Перед второй мировой войной некоторые из этих фосфорорганических соединений были предложены в Германии в качестве инсектицидов, а во время войны встал вопрос о применении их в качестве боевых отравляющих веществ. Большие работы в этом направлении были произведены в фашистской Германии, где были созданы большие запасы двух боевых отравляющих веществ этого класса. Это были «табун» и «зарин», названные «нервными ядами». Широкие работы по токсикологии фосфорорганических веществ велись также в США, и после войны основные результаты этих работ были опубликованы. Эфиры фосфорной, фосфиновой и фосфониевой кислот, обладающие антихолинэстеразными свойствами, имеют следующую общую структуру:



где R^1 и R^2 — алкильные, алкоксильные или замещенные аминогруппы, а X — галоген или фосфатные и нитрофенольные остатки, способные отщепляться в виде отрицательно заряженных ионов.

Одним из наиболее изученных соединений этого ряда является диизопропилфторфосфат (ДФФ).



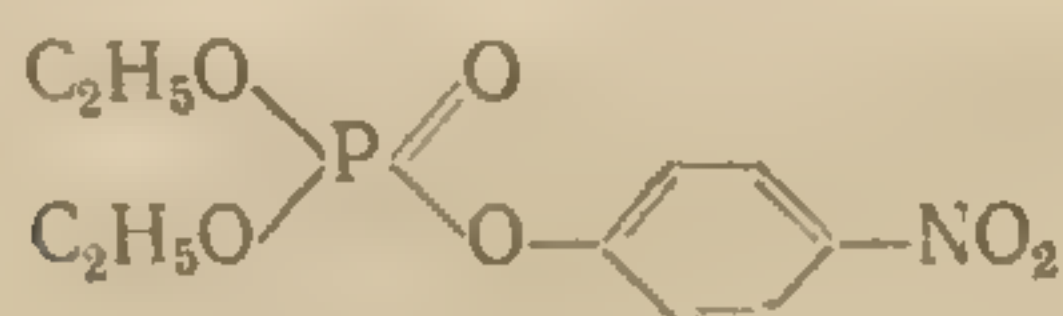
ДФФ, как и другие фосфорорганические антихолинэстеразные вещества этого ряда, легко растворим в липоидах и хорошо проникает через слизистые и даже через неповрежденную кожу. Они обладают также большой проникающей способностью через гематоэнцефалический барьер и вызывают совместное с периферическим очень ярко выраженное центральное действие. При отравлении фосфорорганическими веществами, обладающими антихолинэстеразными свойствами, вместе с симптомами возбуждения периферических холинорецепторов — сужением зрачков, спазмом бронхов и кишечника — на первый план выступают центральные явления — потеря сознания и судороги с последующим параличом. Смерть наступает от остановки дыхания вследствие паралича дыхательной мускулатуры. Все эти явления объясняются угнетением холинэстераз. Активность как ацетилхолинэстеразы, так и бутирилхолинэстеразы падает до очень низких цифр. В отличие от действия на холинэстеразы физостигмина и прозерина, при действии на них фосфорорганических ядов активность холинэстераз не восстанавливается после того, как яд, разрушившись, исчезает из крови и тканей. Это дает основание фосфорорганические яды называть антихолинэстеразными веществами необратимого действия. Активность холинэстераз остается низкой в течение многих дней после отравления и возвращается к норме лишь при восстановлении ферментов путем ресинтеза. Вследствие такой длительности действия фосфорорганические антихолинэстеразные вещества обладают большой способностью к кумуляции.

Способность проникать через дыхательные пути, слизистую и кожу, преобладание центральных, опасных для жизни явлений, необратимость действия, способность к кумуляции делают фосфорорганические антихолинэстеразные вещества сильными и опасными ядами.

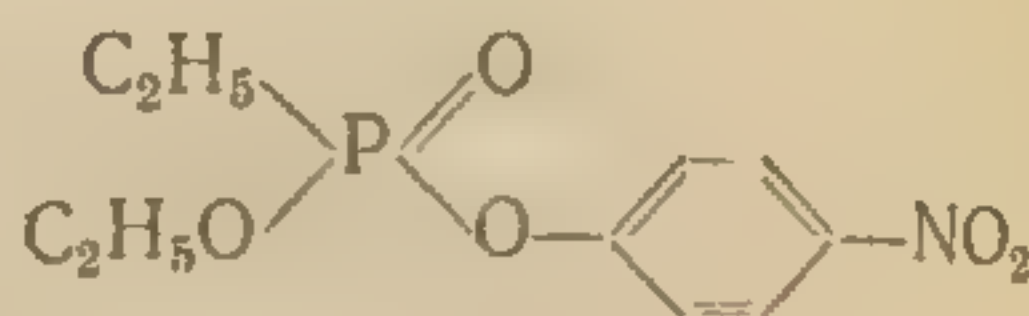
Свое токсическое действие фосфорорганические антихолинэстеразные вещества проявляют не только на человеке и позвоночных, но и на тех беспозвоночных, у которых ацетилхолин является главным медиатором импульсов, в частности на насекомых. Поэтому они широко применяются в качестве инсектицидов. Вследствие большой ядовитости антихолинэстеразные вещества этого ряда имеют ограниченное лечебное применение и используются главным образом в качестве миотических

протироглаузных средств. Большим их преимуществом является длительность миотического действия, которое продолжается несколько дней после однократного накапывания в конъюнктивный мешок, однако и при этом способе введения иногда наблюдаются симптомы общего отравления.

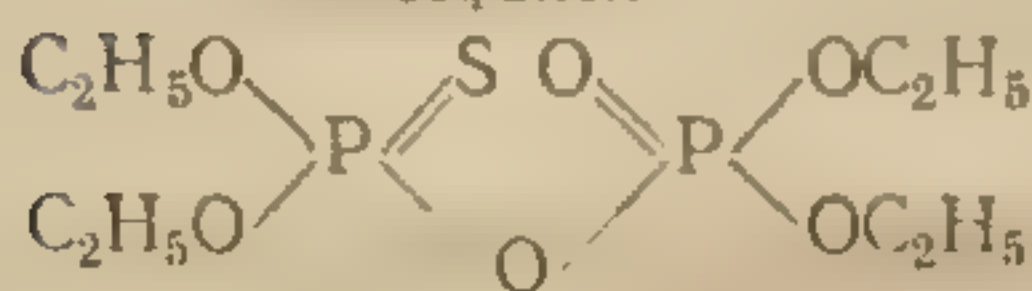
Приводим формулы фосфорорганических антихолинэстеразных препаратов, допущенных Фармкомитетом МЗ СССР к лечебному применению:



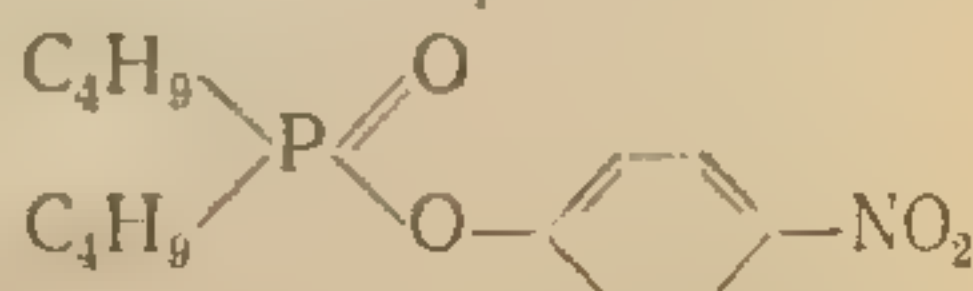
Фосфакол



Армин



Пирофос



Нибуфин

Создание большого количества антихолинэстеразных веществ и изучение связи между их строением и действием привели к представлению о сущности их взаимодействия с ацетилхолинэстеразами, в результате которого происходит инактивация последней. Учитывая, что ацетилхолин обладает избирательной способностью вступать в реакцию как с холинорецепторами, так и с ацетилхолинэстеразой, следует думать, что между их структурами имеется сходство. Мысль о близком сходстве холинорецепторов и холинэстеразы была впервые высказана В. М. Карасиком (1947, 1958).

Согласно современным представлениям, взаимодействие между ацетилхолином и ацетилхолинэстеразой проходит несколько стадий, изображенных на схеме 5.

На схеме показаны два активных центра ацетилхолинэстеразы: анионный, реагирующий с катионным центром ацетилхолина, и эстератический. Последний содержит нуклеофильную группу, несущую протон и два электрона. Расстояние между анионным и эстератическим центрами рецептора соответствует расстоянию между анионным и эстератическим центрами ацетилхолина и его сложной эфирной группой (см. схему 5, а). Согласно современным представлениям, анионным центром фермента служит карбоксил аспарагиновой или глутаминовой кислот, а эстератическим — гидроксил серина [Голиков С. Н. и Розенгарт В. И., 1964]. На схеме 5, б показано взаимодействие ацетилхолина с молекулой ацетилхолинэстеразы. Катионный центр медиатора связывается с анионным центром фермента электростатическими силами, т. е. так же, как при реакции медиатора с рецептором. Реакция же ацетилхолина с эстератическим центром ацетилхолинэстеразы создает более тесную эквивалентную связь. Нуклеофильная группа фермента соединяется

с электрофильным углеродным атомом эфирной группы ацетилхолина. Далее эта нуклеофильная группа отдает свой протон, причем происходит разрыв между кислотной и спиртовой частью ацетилхолина (см. схему 5, в). Спиртовой остаток, полу-

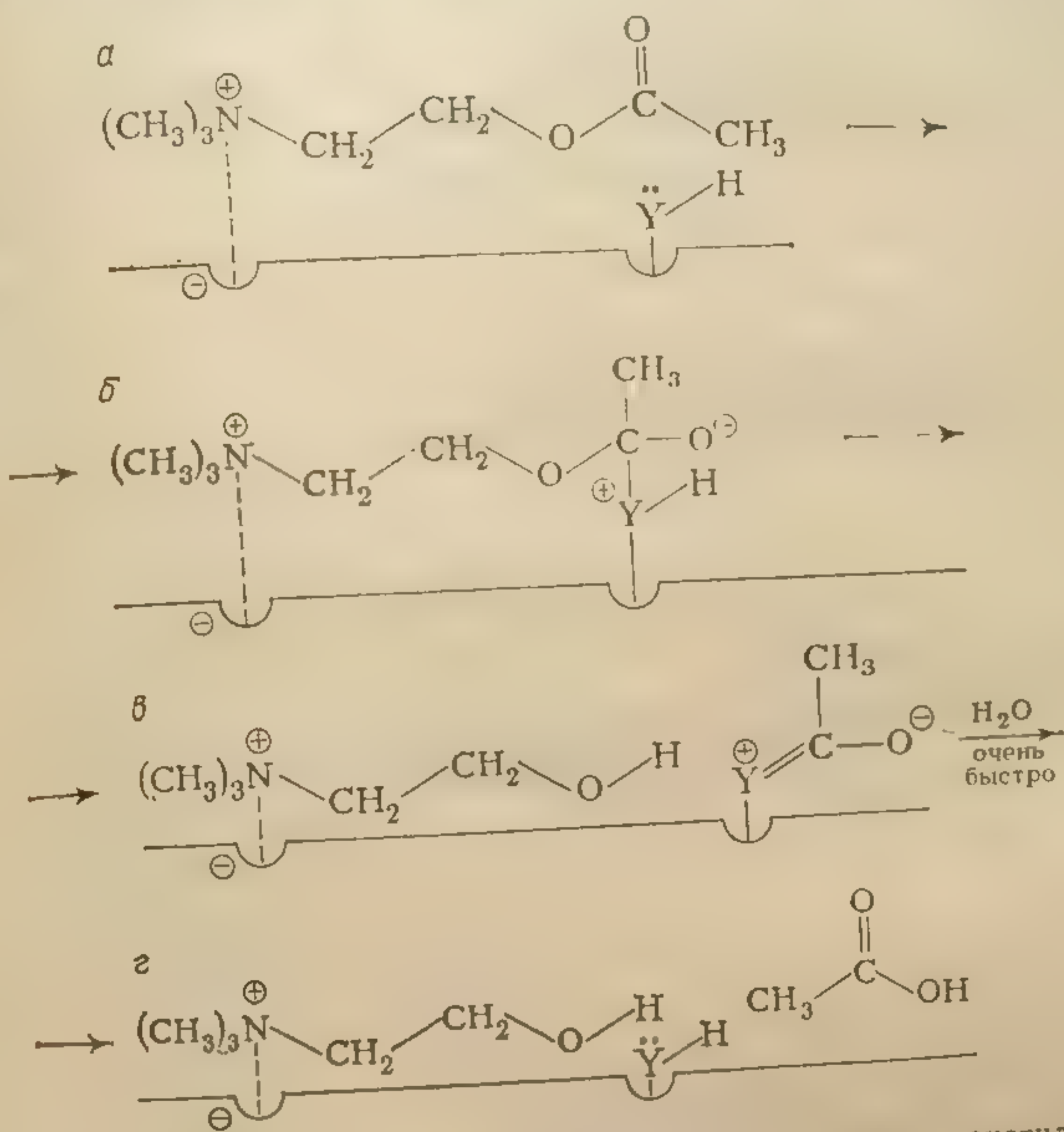


Схема 5. Схема взаимодействия ацетилхолинэстеразы с ацетилхолином.

чив протон, превращается в холин, который отрывается от анионного центра фермента. Кислотный же остаток, связанный с ферментом через его нуклеофильную группу, образует ацетилированное производное фермента. Это ацетильное производное подвергается тотчас же гидролизу с освобождением уксусной кислоты и возвращением протона нуклеофильной группе ацетилхолинэстеразы (см. схему 5, г), вследствие чего последняя готова к реакции с новой молекулой ацетилхолина. Благодаря чрезвычайной скорости перечисленных реакций ацетилхолинэстераза оказывает исключительно мощное омыляющее действие на ацетилхолин.

Предполагается, что во взаимодействии ацетилхолинэстеразы с ее ингибиторами участвуют те же активные центры, что и в реакции с ацетилхолином. Наиболее близко к этой реакции взаимодействие ацетилхолинэстеразы с ингибиторами, являю-

щимися, как и ацетилхолин, эфирами аминокислот, например с прозерпином и физостигмином. На схеме 6 показана реакция ацетилхолинэстеразы с прозерпином, которая идет по тем же этапам, как с ацетилхолином. Анионный центр фермента связывает катионный центр прозерпина, а нуклеофильная группа фермента реагирует с углеродом эфирной связи (см. схему 6, а). Благодаря присоединению протона освобождается спиртовая часть прозерпина, а его кислотный остаток образует с фер-

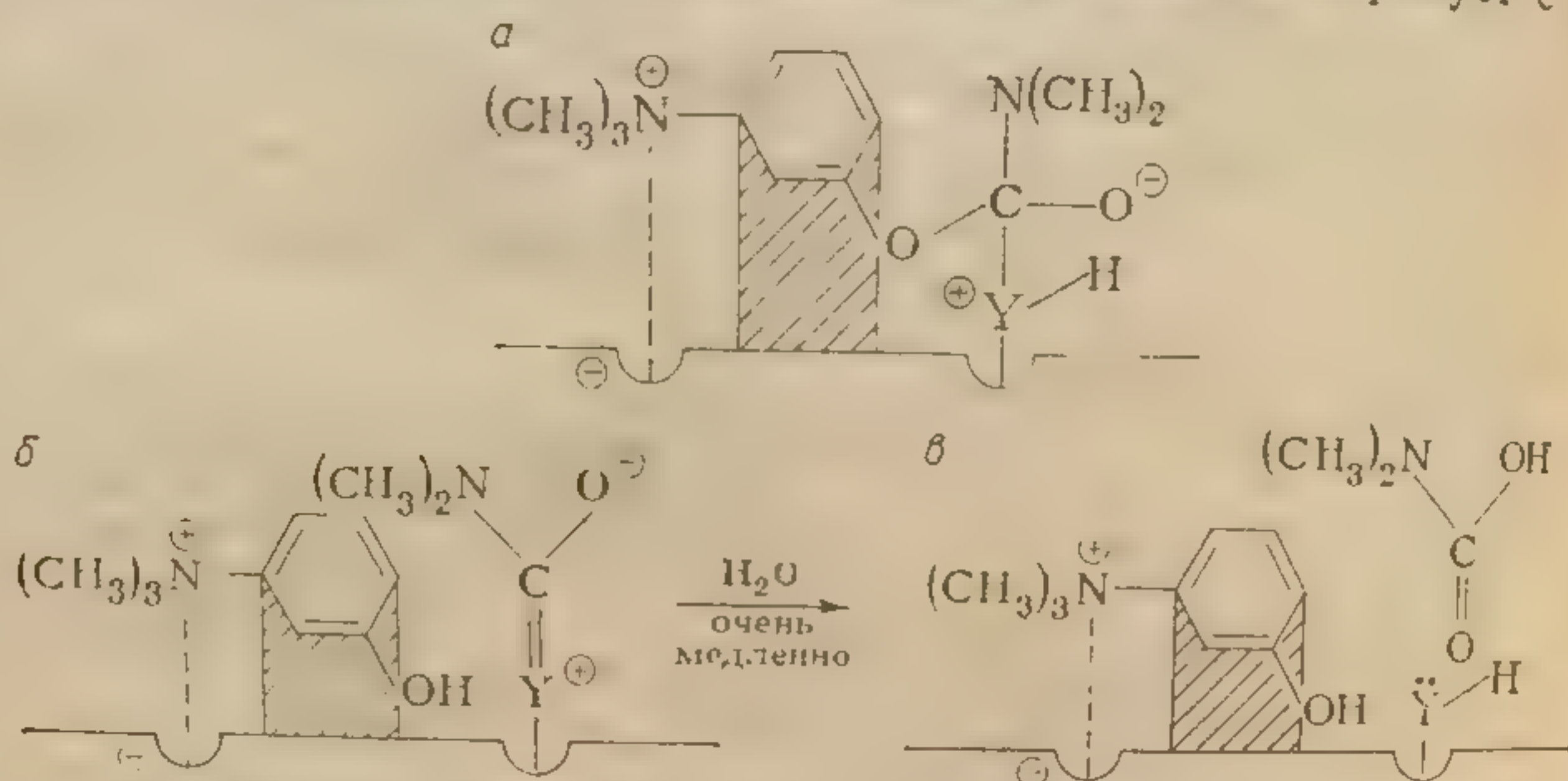


Схема 6. Взаимодействие ацетилхолинэстеразы с прозерпином. Заштрихованы области образования связей Ван-дер-Ваальса.

ментом его карбаминоильное производное (см. схему 6, б). В отличие от ацетильного производного, образующегося при взаимодействии фермента с ацетилхолином, его карбаминоильное производное очень медленно гидролизуется, и реакция эта протекает в миллион раз медленнее — не доли секунды, а часы (см. схему 6, в). В течение всего этого времени нуклеофильная группа эстератической части ацетилхолинэстеразы остается связанной, и поэтому фермент неактивен.

Важным доказательством особой значимости эстератической части ацетилхолинэстеразы в ее активности служит угнетение ее фосфорорганическими ингибиторами, которые являются эфирами и вовсе не имеют катионного центра. Их воздействие на ацетилхолинэстеразу сводится к прочному взаимодействию с нуклеофильной группой фермента. На схеме 7 представлен ход



Схема 7. Взаимодействие ацетилхолинэстеразы с диизопропилфторфосфатом (ДФФ).

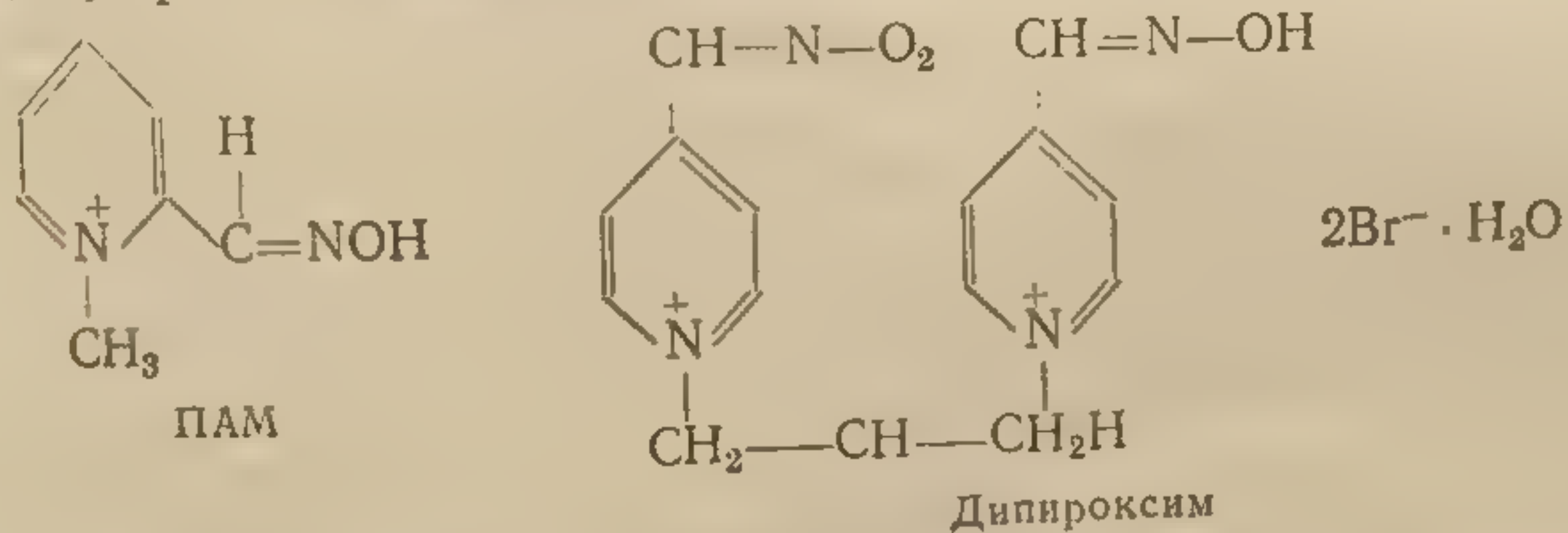
реакции с ацетилхолинэстеразой типичного представителя фосфорорганических ингибиторов — диизопропилфторфосфата

(ДФФ). По ходу этой реакции электрофильная часть молекулы ДФФ связывает нуклеофильную группу ацетилхолинэстеразы, а освобождающийся протон дает с атомом фтора молекулу фтористого водорода.

Связь электрофильного остатка фосфорорганического ингибитора с нуклеофильной группой фермента очень прочная и практически не поддается гидролизу. Фермент, лишенный свободной нуклеофильной группы, не способен реагировать с ацетилхолином и омылять его. Ингибирование фермента продолжается очень долго и практически носит необратимый характер.

Создавшиеся представления о механизме связывания антихолинэстеразных веществ эстератическим центром ацетилхолинэстеразы привели к очень важной в теоретическом и практическом плане идее о возможности реактивировать холинэстеразу, инактивированную длительно действующим ингибитором. Согласно этой идее для освобождения эстератического центра фермента следует воздействовать веществами, несущими нуклеофильную группу, более активную, чем нуклеофильная группа эстератической части фермента.

К веществам обладающим наиболее активной нуклеофильной группой, относятся оксимы, имеющие группу $\text{CH}=\text{NOH}$. Одним из соединений такого рода является пиридин-альдоксилметилметил, кратко называемый ПАМ.



ПАМ, применяемый достаточно быстро после отравления фосфорорганическим антихолинэстеразным веществом, восстанавливает активность ингибированной ацетилхолинэстеразы и тем снимает явления отравления. Обладая более активной нуклеофильной группой, чем нуклеофильная группа ацетилхолинэстеразы, ПАМ отрывает от последнего электрофильную группу ингибитора и тем освобождает и восстанавливает активность ацетилхолинэстеразы. ПАМ и близкие к нему по действию вещества называют реактиваторами ацетилхолинэстеразы. Более эффективным реактивирующим холинэстеразу действием обладает дипироксим, представляющий собой двоякую молекулу ПАМ и несущий две группы $\text{CH}=\text{NOH}$. Согласно схеме 8 реактивирующая способность обеспечивается нуклеофильной группой оксима, а его другой центр служит лишь для ориентации молекулы.

Эксперименты показывают, что угнетение ацетилхолина, вызванное фосфорорганическим соединением, может быть снято нуклеофильным реактиватором только при применении его вскоре после воздействия антихолинэстеразным ядом. В дальнейшем реактиватор оказывается уже недействительным. По-видимому, к этому времени уже происходит необратимая денатурация фермента.

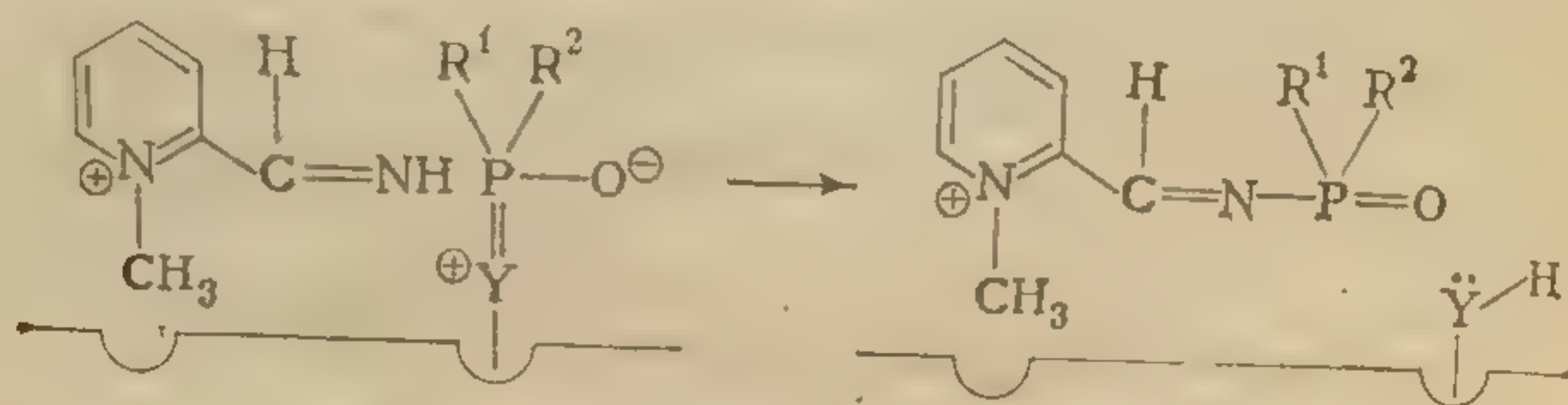


Схема 8. Реактивация ацетилхолинэстеразы.

Успешное создание реактиваторов ацетилхолинэстеразы является крупным достижением в области лечения отравлений фосфорорганическими ядами [Голиков С. Н., Заугольников С. Д., 1970].

При лечении этих отравлений назначение реактиваторов непременно комбинируется с назначением холинолитиков — периферических и центральных. Это обеспечивает защиту холинорецепторов от избыточного накопления ацетилхолина и снимает опасные для жизни симптомы — бронхоспазм, судороги и паралич дыхания.

При подробном фармакологическом анализе действия антихолинэстеразных веществ выяснилось, что многие из них, особенно из тех, которые отличаются обратимостью действия, наряду с антихолинэстеразными свойствами, имеют и прямое влияние на холинорецепторы. Одним из доказательств такого действия служит вызываемое ими возбуждение Н-холинорецепторов после полной инактивации ацетилхолинэстеразы фосфорорганическими ингибиторами. Подобным действием обладает прозерин.

Другим доказательством наличия у некоторых антихолинэстеразных веществ прямого действия на Н-холинорецепторы служит несоответствие между силой их антихолинэстеразного действия и эффективностью их как антагонистов d-тубокурарина и других антидеполяризующих миорелаксантов. Такое несоответствие особенно выражено у тензиллона. Он обладает значительно более слабым антихолинэстеразным действием, чем прозерин, но мало уступает последнему как антагонист d-тубокурарина. Очевидно, этот антагонистический эффект не может быть целиком отнесен за счет накопления стабилизированного ацетилхолина-медиатора, а, по-видимому, является результатом прямого действия на мышечные Н-холинорецепторы, которое выражено у тензиллона во много раз больше, чем у прозерина.

В медицине используется как М-холинномиметическое, так и Н-холинномиметическое действие антихолинэстеразных веществ. М-холинномиметическое действие служит основанием для их применения в качестве средств, вызывающих повышение тонуса и сокращение гладких мышц, получающих парасимпатическую иннервацию,— круговой мышцы радужки, мышц кишечника, мочевого пузыря, матки. Вызываемое антихолинэстеражными веществами сокращение круговой мышцы радужки ведет к максимальному сужению зрачка и падению внутриглазного давления. Благодаря этому антихолинэстеразные вещества в виде глазных капель применяются при глаукоме. Другим показанием к такому их применению служит спайка радужной оболочки. В этом случае антихолинэстеразные вещества чередуются с атропином, причем перемежающееся сужение и расширение зрачка иногда ведут к освобождению от спаек. В качестве глазных капель преимущество имеют хорошо всасывающиеся конъюнктивной растворы третичных аминов, в частности физостигмин.

При глаукоме, когда требуется постоянное снижение внутриглазного давления, применяются такие фосфорорганические антихолинэстеразные вещества длительного необратимого действия, как, например, фосфакол.

Возбуждение М-холинорецепторов гладких мышц кишечника, наступающее при резорбтивном действии антихолинэстеразных веществ, используется при послеоперационной и других видах атонии кишечника. В этом случае предпочтительнее использовать соли четвертичных аммониевых соединений (в частности, прозерин), обладающих преимущественным периферическим действием. Как плохо всасывающиеся в кишечнике, их следует применять подкожно или внутримышечно, что обеспечивает точность дозировки. Таким же образом применяются те же антихолинэстеразные препараты при атонии мочевого пузыря. Как средство, усиливающее родовые потуги, прозерин был рекомендован для приема внутрь, хотя такой путь его применения в акушерстве нельзя признать рациональным.

Н-холинномиметическое действие антихолинэстеразных веществ используется для воздействия на нервно-мышечные синапсы скелетных мышц. Основным показанием к такому их использованию является миастения. При этом тяжелом заболевании, точная этиология которого до сих пор остается невыясненной, нарушается передача импульсов в нервно-мышечных синапсах поперечнополосатых мышц, что ведет к их быстрой утомляемости. В стадии, когда процесс этот распространяется на дыхательные мышцы, больным угрожает смерть от прекращения дыхания.

Антихолинэстеразные вещества, препятствуя разрушению ацетилхолина-медиатора, восстанавливают нормальную передачу импульсов и временно снимают симптомы миастении. Так

как эффект этот продолжается лишь на время угнетения ацетилхолинэстеразы, больным миастенией приходится проводить лечение постоянно до наступления ремиссии. Поскольку повторные инъекции препаратов в течение длительного времени нежелательны, обычно назначают при этом заболевании антихолинэстеразные вещества внутрь и прибегают к подкожному введению лишь в экстренных случаях. Для получения длительного эффекта прибегают иногда к фосфорорганическим антихолинэстеразным препаратам, однако высокая их токсичность и нежелательное центральное действие препятствуют широкому их применению.

Другим показанием к использованию действия антихолинэстеразных веществ на Н-холинергические синапсы служат парезы и полупарезы центрального происхождения, в частности в восстановительном периоде полиомиелита. При миастении и парезах, когда приходится назначать больше дозы антихолинэстеразных веществ для устранения нежелательного М-холиномиметического действия, их комбинируют с атропином. Антихолинэстеразные вещества, влияющие на передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах, применяются внутривенно для снятия курарного действия антидеполяризующих миорелаксантов.

При всех перечисленных показаниях, когда желательно воздействовать на передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах скелетной мускулатуры, наиболее эффективными оказываются те антихолинэстеразные вещества, которые, кроме ингибирующего действия на холинэстеразу, обладают выраженным прямым действием на Н-холинорецепторы. К таким веществам относятся галантамин и тензилон.

Глава VI

СТРУКТУРА ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

О структуре М-холинорецепторов можно предположительно судить по сопоставлению химического строения веществ, оказывающих на М-холинорецепторы избирательное действие. Согласно этому сопоставлению М-холинорецептор имеет 3 пункта, в которых он реагирует с функциональными группами ацетилхолина и его М-холиномиметическими агонистами: пункт I, анионный центр, реагирующий с катионным центром атакующей молекулы; пункт II, реагирующий с эфирным кислородом ацетилхолина или с соответствующим ему кислородом М-холиномиметиков, находящимся в замкнутом кольце; пункт III, реагирующий с карбонильным кислородом ацетилхолина или соответствующими ему активными группами М-холиномиметиков.

Все эти три пункта находятся в молекуле рецептора в определенном взаиморасположении, соответствующем взаимоположению активных групп атакующей их молекулы. Структура самого ацетилхолина является гибкой и может существовать во множестве конформаций, допускающих различное взаиморасположение активных групп. Более определенные данные могут быть получены при рассмотрении конфигурации молекулы М-холинномиметиков, имеющих частично жесткое кольцевое строение, в частности мускарина. Рентгеновское определение расположения атомов в кристаллах ацетилхолина показало, что оно тождественно расположению соответствующих атомов мускарина. На основании полученных данных о расстоянии между активными группами молекулы мускарина и других М-холинномиметиков с кольцевой структурой было предложено гипотетическое построение активных пунктов М-холинорецепторов.

Судя по очень различной активности стереоизомеров М-холинномиметиков, для взаиморасположения активных пунктов М-холинорецепторов характерно не только расстояние между ними, но и пространственное расположение.

В то время как не возникает сомнений, что притяжение между активным пунктом I рецептора и катионным центром холинномиметиков является электростатическим, характер взаимодействия между пунктами II и III рецептора с соответствующими функциональными центрами холинномиметиков остается спорным. Этому взаимодействию приписывают водородные связи или реакции между частичными зарядами (δ -зарядами), образующимися вследствие смещения электронного облака. Большинство авторов приписывают пункту III δ -положительный заряд, реагирующий с δ -отрицательным зарядом в соответствующей части молекулы М-холинномиметика. О характере частичного заряда пункта II существуют различные мнения. Многие авторы этому пункту приписывают также частично положительный заряд, что предполагает частично отрицательный заряд у эфирного кислорода ацетилхолина, который реагирует с пунктом II. Такое предположение мало вероятно, тем более что тот же эфирный кислород реагирует с пунктом II Н-холинорецептора, имеющим, несомненно, отрицательный заряд.

Следует думать, что взаимодействие между холинномиметиками и активными центрами М-холинорецептора ведет к возбуждению, т. е. деформации последнего, что вызывает повышение проницаемости мембраны для катионов.

Антагонисты ацетилхолина — холинолитики — также реагируют с холинорецепторами, но при этом происходит не их деформация, а лишь связывание — «оккупация». Рассмотрение структуры М-холинолитиков приводит к заключению, что в их молекулах имеются, как правило, те же три функциональные

группы, как и у ацетилхолина, но, кроме того, гидрофобные «громоздкие» радикалы, способные создавать связи Ван-дер-Ваальса. Из этого можно заключить, что в М-холинорецепторе вокруг функциональных групп (центров) имеются поля, способные вступать в связи с гидрофобными радикалами. Возникновение этих связей препятствует деформации рецептора, чем и объясняется действие М-холинолитиков как антагонистов ацетилхолина.

На основании структурных особенностей М-холинолитиков в схеме строения М-холинорецептора должны быть добавлены поля, образующие связи Ван-дер-Ваальса (схема 9).

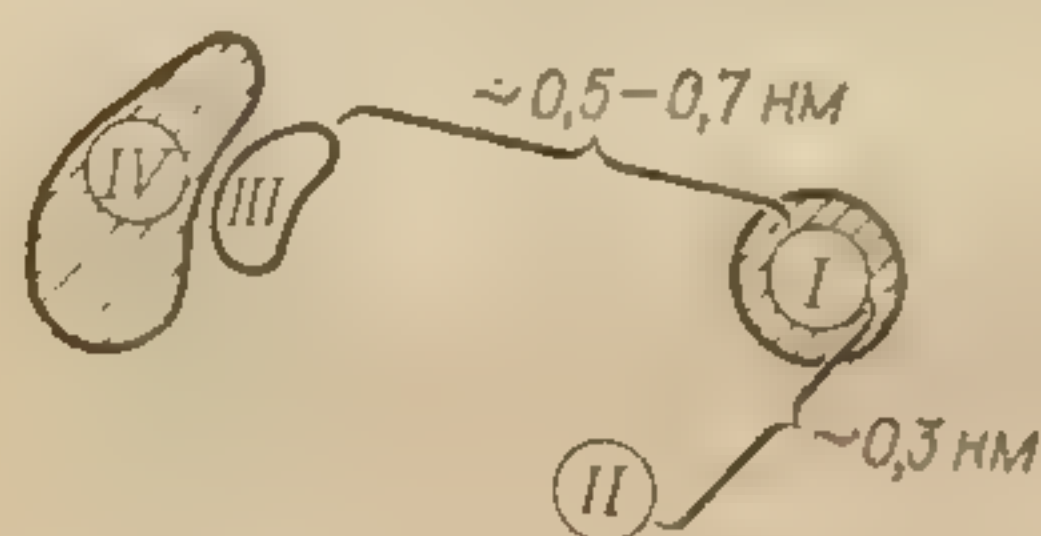


Схема 9. Схема М-холинорецептора.

I — место реакции с катионным центром; II — место реакции с эфирным кислородом; III — место реакции с карбонильным кислородом; IV — место связи с гидроксильной группой кислотной части холинотика. Заштрихованы поля, образующие связи Ван-дер-Ваальса.

Следует заметить, что в поле, образующем связи Ван-дер-Ваальса и смежном с пунктом III, по-видимому, имеется активная группа, лежащая вне системы центров, реагирующей с М-холиномиметиками, но способная вступать в связь с гидроксильной группой кислотной части молекулы холинотика, что обеспечивает избирательность и силу М-холинотического действия. По-видимому, эта «дополнительная связь» усиливает влияние связи Ван-дер-Ваальса, которая препятствует деформации холинорецепторов. Вместе с тем эта связь мешает реакции холинотиков с Н-холинорецепторами.

Сопоставление структуры веществ, обладающих избирательным действием на Н-холинорецепторы, позволяет высказать предположение о строении последних.

Особенно интересно в этом отношении строение Н-холиномиметиков и Н-холинотиков, действующих на ганглионарные Н-холинорецепторы, так как большинство миорелаксантов воздействует одновременно на два соседних рецептора, а их сродство к химической структуре отдельного рецептора не столь ясно проявляется.

Наиболее активные Н-холиномиметики, как, например, никотин, ПМТА, фениловый эфир холина, содержат в своей молекуле 2 активных центра: катионный центр (положительно заряженный азот) и на расстоянии от него $\sim 0,4$ нм атом, несущий вследствие сдвига электронов частичный положительный заряд (δ^+). Очевидно, Н-холинорецептор имеет соответственно 2 центра: центр I, анионный, реагирующий с катионным центром Н-холиномиметиков, и центр II с частичным отрицательным зарядом (δ^-) и реагирующий с частично положительным зарядом Н-холиномиметиков.

Рассмотрение структуры наиболее активных Н-холинолитиков, блокирующих ганглии, приводит к заключению, что, кроме активных групп, характерных для холиномиметиков, их молекулы обладают некоторыми частями, сообщающими им литическое действие, а именно:

1. Некоторые Н-холинолитики имеют громоздкие гидрофобные радикалы, присоединенные к азоту, что свидетельствует о наличии вокруг анионного центра Н-холинорецептора обширного пространства, где могут образовываться связи Ван-дер-Ваальса.

2. Н-холинолитические свойства усиливаются присоединением к концу молекулы, противоположному атому азота, громоздких радикалов, а также присоединением радикалов к цепочке средней части молекулы. Это указывает на наличие в соответствующих участках Н-холинорецептора областей, способных создавать связи Ван-дер-Ваальса.

3. Весьма характерной особенностью наиболее сильных Н-холиномиметиков является наличие в их молекуле второго катионного центра в виде положительно заряженного азота, находящегося в молекуле ганглиолитиков на расстоянии $\sim 0,7$ нм от первого катионного центра. Это позволяет предположить, что в макромолекуле рецептора, кроме анионного центра, реагирующего с катионным центром медиатора и Н-холиномиметиков, имеется еще второй анионный центр на расстоянии $\sim 0,7$ нм от первого, т. е. вне области центров, участвующих в реакции с медиатором.

Учитывая все данные о структуре Н-холинорецептора, основанные на рассмотрении как Н-холиномиметиков, так и Н-холинолитиков, можно построить следующую схему Н-холинорецептора (схема 10).

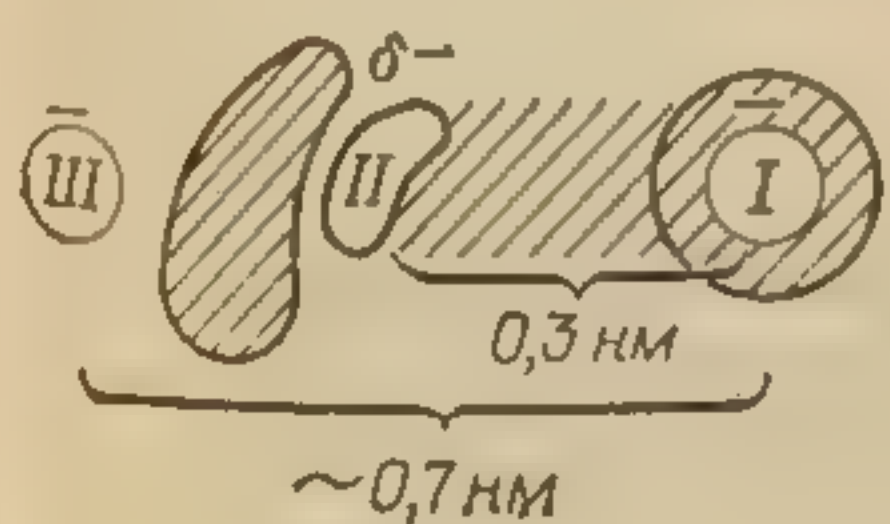


Схема 10. Схема Н-холинорецептора.

I — анионный центр; II — центр с частичным отрицательным зарядом; III — дополнительный анионный центр. Заштрихованы области, образующие связи Ван-дер-Ваальса.

Сопоставление схемы Н-холинорецептора со схемой М-холинорецептора позволяет сделать следующие заключения:

1. В то время как у М-холинорецептора имеются 3 активных центра, реагирующих с медиатором, у Н-холинорецептора имеются только 2 таких центра и взаиморасположение центров I и II Н-холинорецептора несколько иное, чем у М-холинорецептора. Можно думать, что молекула ацетилхолина реагирует с М- и Н-холинорецепторами, будучи в различных конформациях, и что активные центры ее в этих конформациях находятся

в различном взаимоположении, соответствуя расположению активных центров М- или Н-холинорецептора. Избирательное М-холинолитическое действие холинолитиков, имеющих метильный радикал в β -положении, говорит о том, что такой радикал препятствует реакции с центром II Н-холинорецептора.

2. Как М-холинорецептор, так и Н-холинорецептор имеют по анионному центру, реагирующему с катионным центром медиатора; анионные центры окружены областью, создающей связи Ван-дер-Ваальса, более обширной у Н-, чем у М-холинорецептора, так как кватернизация третичных холинолитиков громоздкими радикалами лишает их М-холинолитической активности и увеличивает их Н-холинолитическую активность.

3. У М-холинорецептора имеется дополнительный центр вне области расположения центров рецептора, реагирующий с медиатором и способный связываться с гидроксильной группой кислотной части молекулы холинолитика.

Эта связь усиливает М-холинолитическое действие и делает его избирательным, т. е. устраняет Н-холинолитическую активность, препятствуя, вероятно, литическому действию на область центра II Н-холинорецептора.

4. У Н-холинорецептора имеется дополнительный анионный центр вне области рецептора, реагирующий с медиатором и способный связываться со вторым катионным центром бисчетвертичных ганглиолитиков.

5. Н-холинорецепторы поперечнополосатых мышц расположены по углам квадрата со стороной 1,4 нм.

Глава VII

ФАРМАКОЛОГИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

К настоящему времени накопилось достаточное количество данных, свидетельствующих о том, что передача импульсов в межнейронных центральных синапсах происходит при участии химических медиаторов и что одним из этих медиаторов служит ацетилхолин. В пользу этого говорит высокое содержание в мозговой ткани как самого ацетилхолина, так и ферментов, участвующих в его обмене: холинацетилазы и ацетилхолинэстеразы, а также возможность вмешательства в передачу импульсов в центральной нервной системе холинолитиков, холиномиетиков и антихолинэстеразных веществ. Эти факты позволяют считать, что в центральной нервной системе имеются холинергические синапсы, в которых ацетилхолин играет роль медиатора и в постсинаптических образованиях которых имеются холинорецепторы.

Первый обзор работ советских фармакологов по фармакологии центральных холинорецепторов был сделан автором этой книги в Буэнос-Айресе в 1959 г. на XXI Международном конгрессе физиологических наук. Изучение этих рецепторов и влияния на них фармакологических агентов очень затруднительно, так как трудно изучать изолированные группы функционально тождественных нейронов мозга, а также воздействовать на них локально фармакологическими веществами. Кроме того практически невозможно собирать оттекающую от них кровь или питательную жидкость, т. е. применять все те же приемы, которые позволили глубоко изучить химическую передачу импульсов в периферических синапсах.

Тем не менее имеющиеся наблюдения за центральным действием некоторых холиномиметических и холинолитических средств получают хорошее объяснение, если принять, что механизм их действия на центральные синапсы аналогичен действию подобных веществ на синапсы периферические.

Для того чтобы при резорбтивном действии веществ наблюдалось их прямое влияние на центральную нервную систему, необходимым условием является достаточная способность препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер. В противоположность солям четвертичных аммонийных образований такой способностью отличаются вторичные и третичные амины.

Холиномиметические вещества, обладающие выраженным центральным действием, имеют скорее токсикологическое, чем фармакотерапевтическое значение. Широко они используются в экспериментах. Среди них первое место занимают никотин и ареколин. Растения, содержащие эти алкалоиды (листья табака и орехи арека), с незапамятных времен применяются как возбуждающие средства: табак — для курения, жевания и «нюхания», а орехи арека — для жевания в виде так называемого бетеля. Алкалоиды, выделенные из листьев табака и орехов арека — никотин и ареколин, используются в экспериментах в целях фармакологического анализа для воздействия на Н- и М-холинореактивные системы.

Ареколин — типичный М-холиномиметик, никотин — типичный Н-холиномиметик. Оба они вызывают, как и ацетилхолин, деполяризацию клеточных мембран, имеющих соответственно М- и Н-холинорецепторы. Оба этих алкалоида, будучи третичными аминами, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают центральное действие, в связи с чем содержащие их растения применяются как возбуждающие и одурманивающие средства. По аналогии с периферическим действием тех же веществ можно полагать, что и центральное их действие зависит от влияния на холинорецепторы центральных межнейронных синапсов. Центральный эффект, вызываемый ареколином, объясняется возбуждением центральных М-холинорецепторов, а эффект, вызываемый никотином, — возбуждением,

а затем блокированием центральных Н-холинорецепторов. Это блокирующее действие больших доз никотина, по аналогии с их действием на ганглионарные и нервно-мышечные синапсы, можно себе представить как результат длительной деполяризации или так называемой десенситизации. Характерным проявлением центрального действия ареколина является наблюдающийся у подопытных животных гиперкинез в виде тремора и мышечных подергиваний. Центральное действие никотина при приеме достаточно высоких доз проявляется в виде клонико-тонических судорог. Подтверждением синаптического характера центрального действия ареколина и никотина служит то, что это действие предупреждается и снимается холинолитиками, обладающими не только периферическим, но и центральным действием. У некоторых из подобных веществ центральное действие является преобладающим, и потому они носят название центральных холинолитиков.

Центральные холинолитики, согласно предложенной нами классификации, делятся на центральные М-холинолитики, обладающие преимущественным противоареколиновым действием, и центральные Н-холинолитики с преимущественным противоникотиновым действием. Первые предупреждают и снимают тремор, вызванный ареколином (опыты ставят обычно на мышцах и крысах), а вторые предупреждают и снимают никотиновые судороги (опыты на кроликах, крысах или мышцах). Центральное действие как М-, так и Н-холинолитиков ослабляется антихолинэстеразными веществами, что служит одним из доказательств холинолитического механизма этого действия.

При применении достаточно высоких доз центральных холинолитиков они оказывают и периферический эффект: М-холинолитики — атропиноподобный, а Н-холинолитики — ганглиолитический. Одним из признаков преимущественного центрального действия холинолитиков этого ряда служат субъективные ощущения, возникающие при их резорбтивном действии. Они вызывают ощущения опьянения или одурманивания, не вызывая еще при этом периферических холинолитических эффектов: сухости во рту, расширения зрачков, тахикардии и т. п. Для объективного сравнения периферических и центральных холинолитических эффектов предложено несколько способов. С. Н. Голиков (1956) предложил такую сравнительную оценку производить на мышцах, подвергнутых действию ареколина. Под влиянием ареколина у мышей наблюдается, с одной стороны, тремор как проявление центрального его действия и саливация — результат периферического холиномиметического действия. Вещества с преобладающим центральным холинолитическим действием сперва устраняют тремор, а вещества с преобладающим периферическим действием — слюноотечение. П. П. Денисенко (1961) для определения преимущественного центрального или периферического действия предложил пользоваться

электрическим раздражением блуждающего нерва кроликов с регистрацией ритма сердца и одновременной записью электроэнцефалограммы. Брадикардия служит показателем периферического действия блуждающего нерва, а десинхронизация электроэнцефалограммы — показателем центрального эффекта от раздражения его чувствительных волокон. Холинолитики с преимущественным периферическим действием сперва предотвращают брадикардию, а с центральным, благодаря блокированию синапсов ретикулярной формации, прежде всего устраняют десинхронизацию.

Следует отметить, что оба метода дают оценку только центральной и периферической М-холинолитической, а не Н-холинолитической активности.

В настоящее время известно большое число холинолитиков, обладающих преимущественным центральным М- и Н-холинолитическим действием. Среди центральных М-холинолитиков это прежде всего амизил (синоним — бенактизин), из растительных алкалоидов к ним относится скополамин, из веществ с преимущественным центральным Н-холинолитическим действием (иначе Н-холинолитиков) — спазмолитин (синонимы — дифацил, тразентин).

Одним из первых исследований по фармакологии холинорецепторов спинного мозга была наша совместная с М. А. Гребенкиной работа (1946). В этой работе проводился анализ механизма действия никотина на положение тела лягушки. Как известно, уже небольшие дозы никотина вызывают у лягушки каталептическое состояние с подтянутыми к туловищу конечностями. Это положение тела лягушки принято называть «позой молельщика». Наши опыты показали, что такую же «позу молельщика» вызывает наложение на обнаженный спинной мозг лягушки ватки, смоченной 5 % раствором никотина. Такую же позу вызывает наложение на обнаженный спинной мозг лягушки 5 % раствора ацетилхолина. Результаты этих опытов показывают, что в спинном мозге лягушки имеются холинорецепторы, чувствительные к никотину, т. е. Н-холинорецепторы, согласно предложенной нами тогда же номенклатуре. Это заключение было подтверждено опытами нашего сотрудника В. К. Збуржинского, который показал, что центральные Н-холинолитики (тифен, апрофен, пентафен и спазмолитин) снимают «позу молельщика» лягушки.

Результаты этих опытов свидетельствуют о том, что каталептическое состояние у лягушки может быть вызвано возбуждением Н-холинорецепторов спинного мозга.

В настоящее время наличие в спинном мозге Н-холинорецепторов нашло прямое подтверждение в блестящих опытах М. Eccles (1966). Применяв микроэлектродную методику для наблюдения за внутриклеточными и внеклеточными потенциалами клеток спинного мозга кошки, он с сотрудниками показал,

что обратное торможение спинномозговых мотонейронов осуществляется при посредстве ацетилхолина-медиатора.

Согласно развиваемому ими представлению, аксон спинномозгового мотонейрона отдает коллатерали к интернейронам (промежуточные нейроны спинного мозга или «клетки Реншоу»). Последние же являются тормозящими по отношению к мотонейрону того же сегмента. Синапсы между коллатералами аксона и клетками Реншоу оказались холинергическими, т. е. они возбуждаются ацетилхолином; это возбуждение усиливается физостигмином и снимается дигидроэритроидином, обладающим курареподобным Н-холинолитическим действием. Действие этого Н-холинолитика доказывает, что холинорецепторы клеток Реншоу относятся к Н-холинорецепторам. Возбуждение никотином этих рецепторов, ведущее к торможению мотонейронов, является вероятной причиной катаlepsии, вызываемой у лягушек никотином. Для определения локализации действия центральных холиномиметиков и холинолитиков Ю. С. Бородин произвел электроэнцефалографическое исследование на кроликах с электродами, имплантированными в различные точки головного мозга. Электроды были вживлены в следующие структуры мозга: 1) во фронтальную область коры; 2) в хвостатое ядро; 3) в различные образования лимбической системы (гиппокамп, миндалина, перегородка); 4) в интраламинарную область таламуса; 5) в мезенцефалическую часть ретикулярной формации.

В качестве холиномиметиков применялись ареколин и никотин, в качестве М-холинолитиков — амизил и метамизил. В качестве Н-холинолитиков — спазмолитин и метилдифацил. Все вещества вводили внутривенно. При введении каждого вещества регистрировали наступающие изменения в спонтанной электрической активности различных отделов мозга. Это давало представление об общем действии изучаемых веществ на головной мозг. Затем определяли вызываемые холиномиметиками и холинолитиками изменения возбудимости различных отделов мозга к прямому электрическому раздражению.

Показателем возбудимости ретикулярной формации служили наблюдающиеся при ее раздражении характерные изменения в электроэнцефалограмме вышележащих отделов мозга. О возбудимости таламокортикальной системы судили по «реакции вовлечения». Возбудимость гиппокампа, миндалин, перегородки определялась по порогу и длительности разрядов последствий, а коры мозга — по реакции десинхронизации.

Известно, что различные отделы мозга находятся в тесной взаимосвязи и возбуждение или угнетение одного отдела неизбежно отражается на функции электрической активности других. Поэтому для выяснения характера прямого фармакологического действия на отдельные области опыты на интактном мозге были дополнены опытами на животных с перерезанным

на различных уровнях мозга. Сопоставление полученных при этом данных с действием М-холиномиметиков и М-холинолитиков, с одной стороны, и Н-холиномиметиков и Н-холинолитиков — с другой, позволило судить о наличии и преимущественном распределении в различных образованиях головного мозга М- и Н-холинорецепторов, доступных для веществ, проникающих через гематоэнцефалический барьер.

При внутривенном введении кроликам ареколина (0,5—1 мг/кг) наблюдаются изменения спонтанной электрической активности головного мозга, характерные для реакции «активации», вызываемой электрическим раздражением мезенцефалической ретикулярной формации. Опыты на кроликах с перерезкой мозга на различных уровнях показали, что после премезенцефалической перерезки ареколин уже не вызывает реакции активации в вышележащих структурах мозга.

Сходство между эффектами, вызываемыми ареколином и раздражением ретикулярной формации, и отсутствие активации при введении ареколина у животных с перерезанным мозгом свидетельствуют о том, что ареколин возбуждает рецепторы ретикулярной формации среднего мозга и не обладает прямым возбуждающим действием на вышележащие отделы головного мозга. Отсутствие прямого действия ареколина на эти отделы мозга подтверждается и тем, что он не изменяет их возбудимости у животных с премезенцефалической перерезкой мозга. Таким образом, опытами с М-холиномиметиком ареколином можно обнаружить М-холинорецепторы только в синапсах ретикулярной мезенцефалической формации.

Преимущественное расположение М-холинорецепторов в области ретикулярной формации выявляется также в опытах с введением кроликам М-холинолитиков амизила и метамизила (1 мг/кг). Под влиянием этих М-холинолитиков подавляется ЭЭГ-реакция активации, вызываемая электрическим раздражением как ретикулярных структур, так и чувствительных нервов, причем во всех корковых отделах головного мозга наблюдается синхронизация электрической активности, тогда как в гиппокампе, ретикулярной формации, медиальном таламусе и других подкорковых образованиях регистрируется выраженное нарушение стабилизации ритма.

Советские фармакологи провели подробное изучение холинорецепторов головного мозга, исследуя для этого центральное действие холиномиметиков и холинолитиков [Денисенко П. П., 1965; Бородкин Ю. С., 1967, 1971; Лосев Н. А., 1968; Крауз В. А., 1969, 1971; Бородкин Ю. С., Крауз В. А., 1968; Бородкин Ю. С., Лосев Н. А., Крауз В. А., 1970, 1971]. Данные, полученные этими авторами, дают возможность судить о наличии М- и Н-холинорецепторов в различных отделах головного мозга.

Синхронизирующее действие амизила и метамизила проявляется менее выражено на вышележащих отделах головного

мозга у животных с премезенцефалической перерезкой. Следовательно, успокаивающее действие М-холинолитиков на весь головной мозг зависит в основном от их влияния на ретикулярную формацию среднего мозга.

Однако некоторое угнетающее действие холинолитики оказывают и на другие области головного мозга, так как у животных с премезенцефалической перерезкой они понижают возбудимость коры, хвостатого тела и лимбических образований к прямому раздражению электрическим током. Это свидетельствует о наличии и в них М-холинорецепторов, участвующих в реакции на прямое раздражение.

Сопоставляя все данные, полученные Ю. С. Бородкиным и его сотрудниками, как с ареколином, так и с М-холинолитиками, можно заключить, что М-холинорецепторы распространены по всем отделам головного мозга. Однако наибольшую чувствительность и значимость они имеют в ретикулярной формации среднего мозга, возбуждение и блокирование М-холинорецепторов которой косвенно сказываются на функциях всего головного мозга.

Опыты Ю. С. Бородкина с Н-холиномиметиком никотином выявили наличие Н-холинорецепторов во всех отделах головного мозга. При внутривенном введении уже сравнительно небольших доз никотина наблюдается активизация, характерная для возбуждения ретикулярной формации. Эта активизация снимается Н-холинолитиками спазмолитином и метилдифацилом, что свидетельствует о наличии в мезенцефалической части ретикулярной формации Н-холинорецепторов. Однако наступающая под влиянием Н-холинолитиков синхронизация электроэнцефалограммы выражается слабее, чем при блокировании М-холинорецепторов, из чего следует, что в синапсах восходящей части ретикулярной формации Н-холинорецепторы играют меньшую роль, чем М-холинорецепторы.

Об относительно меньшем значении роли Н-холинорецепторов ретикулярной формации для функции вышележащих отделов свидетельствует то, что в противоположность ареколину никотин (в дозе 2—4 мг/кг) продолжает действовать на вышележащие отделы и после перерезки между средним и промежуточным мозгом. Для этого действия характерно ускорение ритма в гиппокампе и миндалине с вспышками в них активности, свойственными для судорожных припадков. Затем эта судорожная активность принимает генерализованный характер, распространяясь на другие области головного мозга, и заканчивается фазой депрессии с медленными высокоамплитудными колебаниями электроэнцефалографических кривых.

Эффекты никотина, в частности судорожная активность гиппокампа и миндалин, предупреждаются и снимаются Н-холинолитиками спазмолитином и метилдифацилом (5—10 мг/кг). Под влиянием этих Н-холинолитиков понижается возбудимость

структур головного мозга к прямому электрическому раздражению, в частности к вызываемой током судорожной активности лимбических структур.

Подытоживая результаты опытов Ю. С. Бородкина с никотином и Н-холинолитиками, можно заключить, что Н-холинорецепторы распространены в различных структурах головного мозга более равномерно, чем М-холинорецепторы, но наибольшую чувствительность они обнаруживают в лимбических структурах, где играют особую роль в формировании судорожной активности.

Одна из первых работ по влиянию центральных холинолитиков на условные рефлексы была выполнена в нашей лаборатории С. С. Крыловым (1955). Опыты были выполнены на собаках по классической методике И. П. Павлова с пищевыми условными рефлексами. В качестве центральных холинолитиков были применены амизил (синоним — диазил) и спазмолитин (синоним — дифацил). Параллельно с условными рефлексами изучалось их влияние и на безусловные слюнные рефлексы. Было показано, что М-холинолитик амизил оказывает угнетающее действие на условные рефлексы уже в очень малых дозах. Для нарушения же амизилом безусловных рефлексов требуются дозы, относительно более высокие. Напротив, дозы Н-холинолитика спазмолитина, подавляющие условные рефлексы, близки к дозам, угнетающим безусловные рефлексы. Это свидетельствует о большем участии М-холинорецепторов в проявлении условных рефлексов.

Результаты влияния М-холинолитиков на условные рефлексы могут зависеть как от прямого их действия на рецепторы корковых синапсов, так и от косвенного влияния благодаря блокированию синапсов на более низком уровне, в частности на синапсы восходящей части активирующей ретикулярной формации, весьма чувствительной к М-холинолитикам. Данные С. С. Крылова о более сильном действии М-холинолитиков на условные рефлексы нашли полное подтверждение в опытах П. П. Денисенко (1960), исследовавшего целый ряд центральных холинолитиков на пищевые условные рефлексы кроликов.

Опыты с угасанием дыхательных условных рефлексов у кроликов показали, что при длительном применении центральных М-холинолитиков они способствуют более быстрому угасанию [Денисенко П. П., 1961].

Холинолитический характер центрального действия холинолитиков подтверждается также данными лаборатории М. Я. Михельсона, согласно которым антихолинэстеразные вещества прохельсона, согласно которым антихолинэстеразные вещества прозерин (0,05—0,1 мг/кг) и фосфакол (0,1 мг) предупреждают нарушения условнорефлекторной деятельности у собак, вызванные М-холинолитиком атропином (0,05—0,2 мг/кг) и Н-холинолитиком пентафеном (1—10 мг/кг) [Рыжова Е. К., 1957].

Исследования, проведенные в нашем отделе Ю. С. Бородиным и В. А. Краузом (1971, 1973), показали, что центральные М-холинолитики ухудшают, наряду с условнорефлекторной деятельностью, краткосрочную память животных (опыты выполнены на собаках по методу отсроченных реакций), причем ухудшение кратковременной памяти на фоне действия центральных М-холинолитиков, как впервые ими было установлено, сопровождается повышенной возбудимостью дорсального гиппокампа, обусловленной угнетением М-холинорецепторов восходящей ретикулярной формации.

Из работ иностранных авторов по действию холинолитиков на высшую нервную деятельность заслуживают особого внимания опыты Е. Jacobson и соавт. (1958). Ими было показано нормализующее влияние бенактизина (амизила) на условные рефлексы при экспериментальном «неврозе» у кошек.

Седативное действие центральных холинолитиков четко проявляется при их комбинированном применении со снотворными средствами. Согласно исследованиям нашего отдела при комбинации снотворных с центральными холинолитиками мыши быстрее принимали боковое положение и оставались в нем более длительное время. Наибольшее потенцирующее влияние на действие снотворных оказывали М-холинолитики метамизил и амизил.

Судя по опытам П. П. Денисенко, метамизил углубляет также эфирный наркоз. Для получения той же глубины наркоза при предварительном введении метамизила было достаточно 1 мг/кг, чтобы снизить концентрацию эфира в крови до 6,75 против 10,81 ммоль/л в опытах с одним эфиром.

Не менее значительно усиливающее влияние М-холинолитиков, в частности амизила или метамизила, на анальгезирующее действие морфина и его заменителей [Денисенко П. П., 1962]. В этом отношении, как и в отношении усиления снотворного действия, М-холинолитики метамизил и амизил значительно эффективнее Н-холинолитиков. Примечательно, что М-холинолитики, усиливая анальгезирующее действие морфина, в то же время ослабляют его возбуждающее действие на некоторые центры. Так, вызываемое морфином поднятие хвоста мыши (симптом Штрауба), являющееся признаком возбуждения спинномозговых центров, предупреждается метамизилом [Денисенко П. П., 1962]. Усиление действия снотворных, наркотических и анальгетических средств, наблюдающееся при блокировании центральных холинергических синапсов, объясняется, вероятно, тем, что такое блокирование уменьшает распространение активирующих импульсов и тем создаются благоприятные условия для действия веществ, угнетающих центральную нервную систему.

Блокирование центральных холинергических синапсов сказывается и на некоторых вегетативных рефлексах. Мы провели специальное исследование участия центральных холинергиче-

ских синапсов в передаче импульсов, стимулирующих желудочную секрецию [Аничков С. В. и др., 1965]. Для преимущественного воздействия исследуемых веществ на центры была разработана специальная методика. У собак предварительно производились на одной стороне шеи операция перевязки наружной сонной артерии, денервация каротидного синуса и выведение общей сонной артерии в кожный лоскут. После заживления операционной раны в просвет общей сонной артерии, выведенной в кожный лоскут, вставлялся полиэтиленовый тонкий катетер и оставлялся там на все время опытов, т. е. в течение 2—3 нед. Через вживленный катетер по направлению к мозгу вводились исследуемые вещества посредством длительной капельной инфузии со скоростью 1 мл в минуту. Введение таким путем ацетилхолина в дозе 0,25 мкг/кг в минуту и выше вызывает у собак желудочную секрецию. Эта секреция — результат центрального действия ацетилхолина, так как при внутривенном введении собакам ацетилхолина желудочную секрецию вызывают лишь дозы в 20 раз большие (5 мкг/кг в минуту). Центральное действие ацетилхолина на желудочную секрецию может быть полностью устранено центральным действием М-холинолитика амизила.

Введение в общую сонную артерию амизила (0,25 мкг/кг в минуту) прекращает желудочную секрецию, вызванную артериальным введением ацетилхолина.

Между тем эту секрецию не останавливает внутривенное введение тех же доз амизила. Эти опыты свидетельствуют о том, что центральные холинолитические рецепторы контролируют желудочную секрецию. Наши опыты [Аничков С. В., 1967] с амизилом доказали участие холинергических центральных синапсов в передаче импульсов, возбуждающих желудочную секрецию. В этих опытах амизил вводился в сонную артерию собаки во время многокормления. Введение амизила в дозе 0,5 мкг/кг в минуту угнетает желудочную секрецию, вызванную многокормлением, значительно больше, чем введение той же дозы амизила внутривенно. Результаты этих опытов показывают, что не только периферические холинергические синапсы, но и центральные участвуют в передаче рефлексов, стимулирующих желудочную секрецию, и что их холинорецепторы относятся к М-холинорецепторам.

Есть основания полагать, что блокада центральных холинергических синапсов может отразиться и на других вегетативных рефлексах.

Особое наше внимание было привлечено к действию центральных холиномиметиков и холинолитиков на функцию эндокринных желез. Большой теоретический и практический интерес имеют исследования действия этих веществ на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему [Аничков С. В., Поскаленко А. Н., Рыженков В. Е., 1963]. Опыты показали, что цент-

ральный М-холиномиметик ареколин благодаря прямому действию на центры повышает активность коры надпочечников, усиливая секрецию АКТГ, и что это действие ареколина предупреждается центральным М-холинолитиком метамизилом.

Известно, что гипофизарно-адреналовая система весьма чувствительно реагирует на нанесение животному чрезвычайного раздражения, при котором происходит максимальное возбуждение гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы с выбросом в кровь большого количества кортикостероидов (стресс-реакция по Селье). Блокируя центральные М-холинорецепторы, метамизил не только снимает возбуждающее действие ареколина на гипофизарно-адреналовую систему, но и защищает последнюю от возбуждения, вызываемого чрезвычайным раздражением [Рыженков В. Е., Сапронов Н. С., 1970]. Очевидно, импульсы, возникающие при нанесении чрезвычайного раздражения и стимулирующие гипофизарно-адреналовую систему, передаются через центральные М-холинергические синапсы. Блокируя центральные М-холинорецепторы, метамизил оказывает некоторое угнетающее действие и на гонадотропную функцию гипофиза [Рыженков В. Е., Павлыш В. В., 1964]. Ежедневное введение неполовозрелым мышам-самцам метамизила в дозе 25 мг/кг задерживает прибавление массы полового аппарата ($16,4 \pm 0,56$ мг у подопытных мышей против $20,5 \pm 1,7$ мг у контрольных). Такую же задержку на развитие полового аппарата оказывает метамизил и у неполовозрелых крыс-самок.

У подопытных крыс производилось тестирование гипофизов на содержание гонадотропного гормона путем впрыскивания экстракта гипофиза крысам-самкам с последующим взвешиванием яичников. Согласно этому тесту, гипофиз крыс, получавших метамизил, содержал меньше гонадотропного гормона, чем контрольные. Эти опыты, бесспорно, доказывают, что задерживающее влияние метамизила на развитие полового аппарата объясняется угнетением выработки гонадотропного гормона гипофизом. Следовательно, блокада центральных М-холинорецепторов вызывает снижение гонадотропной активности гипофиза. По-видимому, этим объясняются наблюдавшееся П. П. Денисенко задерживающее действие метамизила на наступление периода течки и значительное сокращение ее продолжительности, а также угнетение половой активности у крыс-самцов [Кирюхин В. Г., Рыженков В. Е., 1972].

Угнетающее действие метамизила на гонадотропную активность получило полное подтверждение и в работе другого сотрудника нашего отдела — Э. П. Бехтеревой (1966). Ею было найдено, что 20-дневное введение крысам метамизила в дозе 5—50 мг/кг снижает содержание в гипофизе как фолликулостимулирующего, так и лютеинизирующего гормона. При этом происходит противоположное, т. е. возбуждающее, действие на

лактогенную функцию гипофиза. Об этом свидетельствует наступающая под влиянием метамизила гиперплазия молочных желез у крыс, получавших эстрогенный препарат. Возможно, что блокирование М-холинорецепторов мозга ведет к угнетению области мозга, стимулирующей гонадотропную активность гипофиза и тормозящей лактогенную активность.

Из всех приведенных данных следует, что блокирование центральных М-холинорецепторов ведет к понижению активности центров, стимулирующих функцию эндокринных желез. Весьма вероятно, что этот эффект зависит не от прямого действия на гипоталамические центры, регулирующие активность эндокринных желез, а является результатом воздействия на другие отделы головного мозга. Следует напомнить, что М-холинолитики преимущественно блокируют синапсы восходящей активирующей ретикулярной формации, а Н-холинолитики в первую очередь понижают возбудимость лимбических структур. Ретикулярная формация и лимбические образования оказывают противоположное влияние на гипоталамические центры, контролирующие эндокринные функции организма. Восходящая ретикулярная формация активизирует гипоталамические центры, и блокирование ее синапсов понижает активность гипоталамических центров, в частности тех, которые контролируют гипоталамическую-адреналовую систему, и защищает их от возбуждения, вызываемого нанесением животному чрезвычайного раздражения. Напротив того, угнетение лимбических структур, вызываемое Н-холинолитиками, влечет за собой возбуждение гипоталамических центров в результате ослабления тормозного влияния гиппокампа и перегородки.

В опытах с электростимуляцией различных образований мозга, введением ацетилхолина и центральных холинолитиков показано преимущественное участие центральных М-холинорецепторов в регуляции антидиуретической функции гипофиза [Сапронов Н. С., 1968].

Действие центральных М-холинолитиков выявилось также в наших опытах при изучении влияния нейротропных средств на нейрогенные дистрофии [Аничков С. В. и др., 1969]. В этих опытах дистрофия стенки желудка, мышцы сердца и паренхимы печени достигалась либо нанесением чрезвычайного раздражения на рефлексогенные зоны (рефлекторные дистрофии), либо электрораздражением гипоталамической области через вживленные электроды (центрогенные дистрофии). Влияние центральных холинолитиков на нейрогенные дистрофии было нами изучено на моделях дистрофий слизистой желудка. Опыты с рефлекторной дистрофией были поставлены на крысах. В части опытов дистрофия достигалась нанесением механической травмы на двенадцатиперстную кишку, в части — путем электризации иммобилизованных крыс через передние лапки. Испытуемые холинолитики вводились внутрибрюшинно за

10–15 мин до нанесения раздражения в дозе 3 мг/кг. Через 24 ч крысы умерщвлялись и подсчитывалось количество пораженных участков слизистой желудка, приходящееся на каждое животное. Ввиду того, что выраженность рефлекторной дистрофии у крыс в значительной степени зависит от индивидуальных особенностей, одновременно с опытом по действию лекарственного препарата проводился контроль с животными той же партии, получавшими вместо препарата изотонический раствор натрия хлорида.

В качестве центральных М-холинолитиков были применены амизил, метамизил, бензацин и ИЭМ-401 (сложный эфир бензойной кислоты и тропина) по 3 мг/кг, т. е. в дозах, оказывающих сильный центральный М-холинолитический эффект (противоаресколиновый) и практически не обладающих противоникотиновым действием. Все испытанные центральные М-холинолитики эффективно защищают слизистую желудка от рефлекторной дистрофии.

Опыты В. В. Корхова (1970) показали, что метамизил эффективно предупреждает также рефлекторную дистрофию паренхимы печени.

Как было указано выше, характерным для М-холинолитиков действием является блокада синапсов восходящей части активирующей ретикулярной формации. По-видимому, уменьшением ее активирующего влияния на вышележащие центры и объясняется защитное действие центральных М-холинолитиков при развитии нейрогенных дистрофий.

Центральным звеном рефлексов, возникающих при нанесении чрезвычайного раздражения и нарушающих трофику, являются центры гипоталамической области. Электризация этой области вызывает, согласно нашим опытам, поражения желудка, сердца, подобные тем, которые наблюдаются при нанесении чрезвычайного раздражения на рефлексогенные зоны. Согласно этим опытам центральный М-холинолитик метамизил при ежедневном подкожном введении кроликам по 3 мг/кг за 30 мин до электризации значительно уменьшает количество пораженных участков слизистой желудка, возникающих в результате многодневной электризации гипоталамуса. Такое защитное действие метамизила показывает, что центральные синапсы с М-холинорецепторами имеются не только на восходящих, но и на нисходящих путях.

Следует учесть, что все М-холинолитики в примененных дозах, помимо центрального, имеют выраженное периферическое М-холинолитическое действие (атропиноподобное). Можно было предположить, что защитное их действие зависит не от блокады центральных синапсов, а от вызываемого ими уменьшения секреции желудочного сока. Для того чтобы установить относительное значение центрального и периферического действия М-холинолитиков в защитном их эффекте, мы обратились

к испытанию действия солей четвертичных аммонийных оснований, являющихся йодалкилатами использованных нами центральных холинолитиков.

Известно, что при переходе от третичных аминов к соответствующим четвертичным аммонийным соединениям периферическое действие повышается, а центральное значительно ослабевает. В опытах на крысах с рефлексорной дистрофией желудка мы исследовали защитное действие йодметилатов амизила, метамизила и пентафена [Заводская И. С., 1963]. Все эти соединения оказали значительно меньшее защитное действие, чем исходные третичные амины. Между тем действие на желудочную секрецию у четвертичных производных оказалось сильнее.

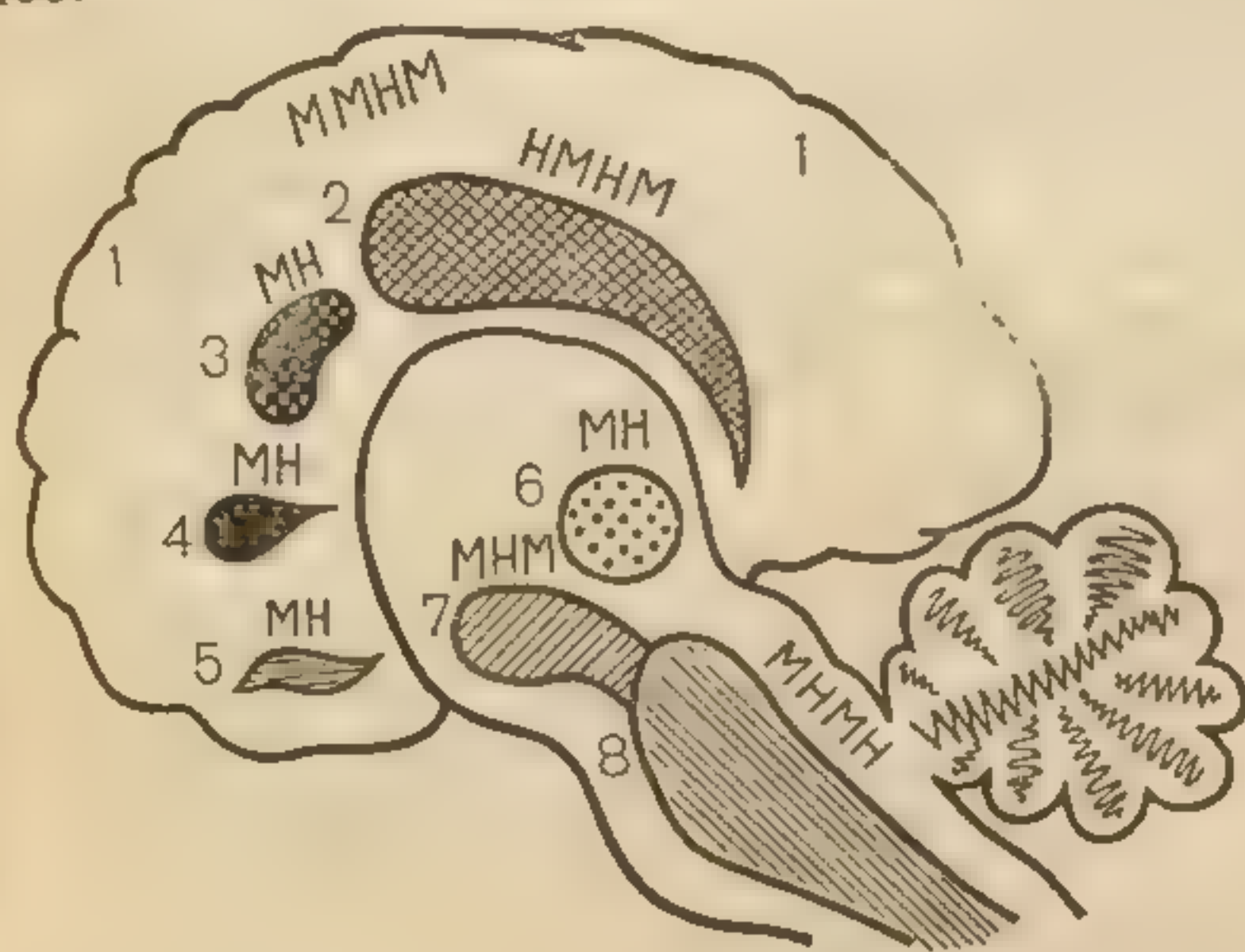


Рис. 3. Распределение М- и Н-холинорецепторов в структурах мозга.

М — мускариночувствительные холинорецепторы, Н — никотиночувствительные холинорецепторы; 1 — кора головного мозга, 2 — гиппокамп, 3 — сеппум, 4 — хвостатое ядро, 5 — миндалина, 6 — таламус, 7 — гипоталамус, 8 — ретикулярная формация среднего мозга.

Таким образом, было доказано, что эффективное защитное действие М-холинолитиков зависит от их центрального, а не периферического действия и что желудочная секреция не играет существенной роли в развитии язвенного поражения слизистой при ее рефлексогенной дистрофии.

На основании опытов Ю. С. Бородкина с никотином и Н-холинолитиками можно заключить, что Н-холинорецепторы распространены в различных структурах головного мозга более равномерно, чем М-холинорецепторы, но наибольшую чувствительность они обнаруживают в лимбических структурах, где они играют особую роль в формировании судорожной активности (рис. 3).

Значительная разница имеется между центральными Н- и М-холинорецепторами в их участии в регуляции функции эндокринных желез, находящихся под контролем гипоталамо-гипофизарной системы.

В то время как блокирование центральных М-холинорецепторов понижает активность аденогипофиза, блокирование центральных Н-холинорецепторов, судя по нашим опытам с центральными Н-холинолитиками, повышает эту активность [Поскаленко А. Н., 1960]. Согласно этим опытам, центральные

Н-холинолитики: спазмолитин, апрофен, дипрофен и особенно пентафен — повышают уровень аскорбиновой кислоты в надпочечнике и вызывают эозинопению. Это действие отсутствует у гипофизэктомированных животных и, следовательно, осуществляется при участии АКТГ. Повышение секреции кортикостероидов под влиянием спазмолитина было показано на собаках путем прямого определения их в крови. Это действие препарата связано с его холинолитическими свойствами, так как не проявляется при одновременном введении антихолинэстеразного вещества — прозерина.

По данным В. Е. Рыженкова и Н. С. Сапронова, угнетение центральных М-холинореактивных систем ослабляет развитие адренокортикальной реакции в ответ на раздражение заднего гипоталамуса или лобной коры мозга и препятствует выделению антидиуретического гормона при раздражении супраоптической области гипоталамуса. Угнетение же центральных Н-холинореактивных систем не вызывает изменения реакции коры надпочечников на электростимуляцию структур мозга и не влияет на антидиурез при раздражении переднего гипоталамуса. Это указывает на большее участие центральных М-холинорецепторов по сравнению с Н-холинорецепторами в регуляции ряда функций. Способность центральных холинолитиков уменьшать нарушения функции коры надпочечников при шокогенном воздействии и сохранять резервы коры надпочечников позволило рекомендовать их для профилактики нарушений деятельности этих желез при длительных травматичных операциях, особенно у больных с пониженными резервными возможностями коры надпочечников.

При блокировании центральных Н-холинорецепторов повышается также активность некоторых других желез, находящихся под контролем аденогипофиза. Так, согласно опытам Э. П. Бехтеревой (1968), спазмолитин, в противоположность метамизилу, повышает гонадотропную активность аденогипофиза с одновременным снижением лактогенной активности.

Имеются экспериментальные данные [Томилина Т. Н., 1962], говорящие в пользу возбуждающего действия спазмолитина на секрецию тиреотропного гормона гипофиза. Для определения тиреотропной активности был использован косвенный метод оценки: исследование «зобогенного» эффекта метилтиоурацила. Как известно, вызываемое метилтиоурацилом увеличение щитовидной железы и изменение ее микроструктуры являются результатом повышения секреции тиреотропного гормона в ответ на недостаточный синтез тиреоглобулина. Это позволяет использовать вызываемые метилтиоурацилом изменения щитовидной железы как показатель интенсивности секреции тиреотропного гормона. Согласно опытам Т. Н. Томилиной (1962) на мышах, спазмолитин, вводимый в дозе 1—10 мг/кг в течение

20—25 дней, усиливал гистологические изменения, вызываемые метилтиоурацилом (5 мг/кг ежедневно).

Влияние спазмолитина (в дозах 10—50 мг/кг ежедневно в течение 20—25 дней) сказывалось и на увеличении массы щитовидных желез, вызываемом метилтиоурацилом; у мышей, получивших препарат совместно со спазмолитином, в подавляющем числе опытов щитовидные железы увеличивались больше, чем при кормлении одним метилтиоурацилом.

Центральные Н-холинолитики вызывают повышение секреции и некоторых других эндокринных желез. Согласно опытам М. А. Игнатьевой (1962), спазмолитин уже в дозах 5 мг/кг у крыс повышал содержание антидиуретического гормона; Н. С. Сапронов (1967) получил тот же эффект от дозы 75 мг/кг; по данным Н. И. Малыгиной (1962), уже в дозе 5 мг/кг препарат повышает у кроликов секрецию адреналина надпочечниками, вызванную морфином.

Результаты перечисленных исследований показывают, что блокирование центральных Н-холинорецепторов ведет к повышению функции эндокринных желез, находящихся под контролем гипоталамуса, из чего следует, что при этом происходит повышение активности соответствующих гипоталамических центров. Возможно, что это не является результатом прямого действия Н-холинолитиков на эти центры, а происходит вследствие угнетения лимбических образований, находящихся с гипоталамусом в антагонистических реципрокных отношениях.

Глава VIII

ПРЕПАРАТЫ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

ПРЕПАРАТЫ М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

Ацетилхолин-хлорид (*Acetylcholini chloridum*). Представляет собой гигроскопические, легко растворимые в воде и спирте бесцветные кристаллы. Широко применяется в лабораторной практике, изредка — в клинике, как сосудорасширяющее средство и для стимуляции сокращений кишечника и мочевого пузыря, под кожу и внутримышечно в дозе 50—100 мг. При приеме внутрь неэффективен, так как быстро разрушается холинэстеразами. Внутривенное введение опасно.

Карбахолин (*Carbacholinum*). Применяется в виде хлорида. Белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде, плохо — в спирте. Близок к ацетилхолину по строению и фармакологическим свойствам, отличаясь от него стойкостью по отношению к холинэстеразам и потому большей длительностью действия. Обладает сильным М-холиномиметическим и более слабым — Н-холиномиметическим действием. Применяется при атонии кишечника и мочевого пузыря и реже — как со-

судорасширяющее средство внутрь по 0,5—1 мг, под кожу или внутримышечно по 0,1—0,25 мг и внутривенно по 0,05 мг (медленная инъекция).

При отравлении — рвота, спастический понос, падение кровяного давления, редкий пульс, узкие зрачки, потоотделение. Мера помощи — атропин под кожу или внутривенно.

Пилокарпина гидрохлорид (*Pilocarpini hydrochloridum*). Белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде и спирте. Пилокарпин — алкалоид южноамериканского растения, обладает избирательным М-холиномиметическим действием. Хорошо всасывается конъюнктивой глаза и потому широко применяется в виде глазных капель (1—2 % водный раствор) для сужения зрачка и понижения внутриглазного давления.

Ацеклидин (*Aceclidinum*). Применяется в медицине салициловая соль, белый порошок, хорошо растворимый в воде. Обладает избирательным М-холиномиметическим действием, как третичный амин хорошо всасывается конъюнктивой глаза. Применяется при атонии желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря (1—2 мл 0,2 % водного раствора под кожу), а также в виде глазных капель (2—5 % водный раствор) для сужения зрачка и понижения внутриглазного давления.

Бензамон (*Benzonum*). Химически представляет собой бензосульфонат фурамона. Белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде. Избирательный М-холиномиметик. Применяется 3—10 % раствор в виде глазных капель для сужения зрачка и понижения внутриглазного давления, но уступает при этом пилокарпину и ацеклидину, так как, будучи четвертичным аммонийным соединением, плохо всасывается конъюнктивой глаза.

ПРЕПАРАТЫ М-ХОЛИНОЛИТИКОВ

Атропин (*Atropinum*). Алкалоид, содержащийся в красавке (*Atropa Belladonna*) и у некоторых других растений семейства пасленовых в виде левовращающего изомера — гиосциамин. Гиосциамин при извлечении превращается в рацемат (т. е. смесь изомеров). Атропин более стойкий, но уступающий левовращающему изомеру по активности раза в два, так как правовращающий изомер почти неактивен. В медицине применяется сульфат атропина (*Atropini sulfas*) — белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде и спирте. Атропин избирательно блокирует М-холинорецепторы, преимущественно периферические, большие дозы оказывают и центральный М-холинолитический эффект. На Н-холинорецепторы атропин практически не действует. Применяется атропин для расслабления гладких мышц желудочно-кишечного тракта и бронхов, внутримышечно и подкожно в дозах от 0,25 до 1 мг, как глазные капли для

расширения зрачков и паралича аккомодации в виде 1 % водного раствора.

Гоматропина гидробромид (*Homatropini hydrobromidum*). Получается полусинтетически. Белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде. Обладает избирательным М-холинолитическим действием, преимущественно периферическим. По силе и продолжительности действия менее активен, чем атропин. Применяется в виде глазных капель (от 0,25 до 1 % раствора) для расширения зрачков и паралича аккомодации.

Скополамин (*Scopolaminum*). Алкалоид, содержащийся вместе с атропином в красавке, белене (*Hyosciamus niger*), дурмане и других растениях семейства пасленовых. Обладает избирательным блокирующим действием на М-холинорецепторы, преимущественно центральные. Применяется в виде гидробромида (*Scopolamini hydrobromidum*) внутрь в дозах 0,25 и 0,5 мг или подкожно по 0,5—1 мл 0,05 % раствора как успокаивающее средство, при лечении паркинсонизма и для усиления действия анальгетиков и снотворных. В виде таблеток «Аэрон» (содержит скополамина камфарнокислого 0,1 мг и гиосциамина камфарнокислого 0,4 мг) применяют для профилактики морской и воздушной болезни.

Метацин (*Methacinum*). Белый или желтоватый кристаллический порошок, трудно растворимый в воде. Обладает сильным, исключительно периферическим М-холинолитическим и слабым Н-холинолитическим действием. Применяется при спазмах желудочно-кишечного тракта и при почечных и печеночных коликах. Назначается внутрь по 2 мг или под кожу по 1 мг.

Экстракт красавки сухой (*Extractum Belladonnae siccum*). Порошок бурого цвета, содержит 0,7—0,8 % алкалоидов, имеющих в красавке и обладающих М-холинолитическим действием. Применяется в виде таблеток Корбелла. Содержит сухой экстракт красавки. В одной таблетке содержится 1 мг алкалоидов при пересчете на атропин. Применяется при паркинсонизме.

Амизил (*Amizylum*), синоним — бенактизин. Применяется в виде хлористоводородной соли. Белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде. Выпускается в порошках (для приготовления раствора) и в таблетках по 10 шт. Ввиду наличия центральных М-холинолитических свойств применяется главным образом как седативное и транквилизирующее средство, а также в комбинации с анальгетиками для введения в наркоз. Эффективен при симптомах паркинсонизма, в частности вызванных фенотиазиновыми производными. Как и другие М-холинолитики, амизил применяется при спазмах гладких мышц.

При нервно-психических заболеваниях амизил назначается внутрь в таблетках по 1—2 мг взрослым 3—5 раз в день. Для расширения зрачков — в виде капель (по 1—2 капли 1 % раствора).

Метамизил (Metamizylum), синоним — метилдiazил. Применяется в виде солянокислой соли. Белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде. Наряду с периферическим, обладает центральным М-холинолитическим действием, превосходит амизил по силе. Метамизил применяется в качестве транквилизирующего, холинолитического, спазмолитического средства и для потенцирования действия анальгетиков и снотворных. Показан при детских церебральных параличах и в остром периоде черепно-мозговой травмы, как средство, уменьшающее внутричерепное давление. Можно применять в периодах обострения язвенной болезни, при пилороспазмах и при кишечных и почечных коликах. В анестезиологии в сочетании с анальгетиками применяется при подготовке к наркозу.

Метамизил назначается внутрь в таблетках, внутримышечно или подкожно в 0,25 % растворе как транквилизирующее средство при невротических состояниях внутрь взрослому по 0,2 мг 1—3 раза в день, при язвенной болезни внутрь по 2—5 мг или под кожу по 1—2 мл 0,25 % раствора 2—3 раза в день; перед хирургическими операциями под кожу 1—2 мл 0,25 % раствора; в психиатрической практике по 0,5—1 мг в виде 0,25 % раствора 2—3 раза в день.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая — 0,01 г, суточная — 0,02 г; под кожу: разовая — 0,005 г (2 мл 0,25 % раствора), суточная — 0,015 г (6 мл 0,25 % раствора). Выпускается в виде порошка, таблеток по 1 мг, ампул по 1 мл 0,25 % раствора.

Спазмолитин (Spasmolytinum), синонимы — дифацил, тразентин. Применяемый в медицине гидрохлорид спазмолитина — белый растворимый в воде кристаллический порошок. Обладает М—Н-холинолитическим действием, как периферическим, так и центральным. К периферическому холинолитическому действию присоединяется миотропное спазмолитическое и местное анестезирующее действие. Применяется в виде таблеток по 0,1 г при пилороспазме и при кишечных, почечных и печеночных коликах. Раствор спазмолитина рекомендуется для блокады при радикулитах.

Апрофен (Aprophenum). Применяемый гидрохлорид — легко растворимый в воде белый порошок. Периферический и центральный М—Н-холинолитик. Фармакологически близок к спазмолитину, несколько превосходя его по активности. Применяется при тех же показаниях, как и спазмолитин, в таблетках по 25 мг.

Арпенал (Arepalum). Применяемый гидрохлорид — легко растворимый в воде кристаллический порошок. М—Н-холинолитик как центрального, так и периферического действия. Несколько превосходит спазмолитин по активности, особенно по центральному М-холинолитическому действию. Применяется внутрь в виде таблеток (0,05 г) как спазмолитическое средство.

Платифиллин (*Platyphyllum*). Алкалоид растения *Senecio platyphyllus*. Применяемый в медицине гидротартрат — белый, легко растворимый в воде порошок. Обладает периферическим и слабым центральным М—Н-холинолитическим действием с некоторым преобладанием М-холинолитического. Периферическое холинолитическое действие сочетается с миотропным спазмолитическим. Назначается внутрь как спазмолитическое средство по 3—5 мг 2—3 раза в день. Для купирования болей при острых коликах 1—2 мл 0,2 % раствора под кожу.

ПРЕПАРАТЫ Н-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

Лобелин (*Lobelinum*). Алкалоид растения *Lobelia inflata*. В медицине применяется гидрохлорид лобелина (*Lobelini hydrochloridum*). Белый кристаллический порошок, растворимый в воде 1:100. Применяется внутривенно и внутримышечно по 3—5 мг (0,3—0,5 мл 1 % раствора) как рефлекторный стимулятор дыхания через возбуждение каротидных хеморецепторов. При глубоком угнетении дыхательного центра неэффективен. Как средство для отвыкания от курения применяется в виде таблеток по 2 мг внутрь под названием «лобесил».

Цититон (*Cytitonum*). 0,15 % раствор алкалоида цитизина из семян растения *Cytisus laburnum*. Применяется, как и лобелин, для возбуждения дыхания по 1 мл внутривенно или внутримышечно. Действует на дыхательный центр, возбуждая каротидные хеморецепторы.

Табекс. Таблетки, содержащие 1,5 мг цитизина. Рекомендуются как средство для отвыкания от курения. Назначается внутрь под наблюдением врача, сначала по 5 таблеток в день, уменьшая в дальнейшем до 1—2 таблеток в день.

Анабазина гидрохлорид (*Tabulettae Anabasinii hydrochloridi*). В таблетках по 3 мг. Предложен как средство для отвыкания от курения. Начиная с 8 таблеток в день, через каждые 2 ч по таблетке, под язык или внутрь, постепенно уменьшая — до 1 таблетки в день в течение 25 дней.

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Бензогексоний (*Benzohexonium*), синоним — гексоний Б. Применяется в виде дибензосульфоната. Белый с кремовым оттенком порошок, легко растворимый в воде. Применяется как сосудорасширяющее средство при гипертонии и при спазме периферических сосудов, а также в остром периоде язвенной болезни и при других показаниях, требующих ослабления потока вегетативных импульсов. Осложнением при приеме бензогексония, как и других ганглиолитиков, может быть ортостатический

коллапс, для избежания которого рекомендуется, чтобы больные находились непосредственно до введения, особенно парентерального, и в течение 2 ч после введения в горизонтальном положении.

Бензогексоний назначается под кожу или внутримышечно по 0,5—0,75 мл 2 % раствора 1—2 раза в день или внутрь по 0,1 г 3—6 раз в день. Как соль четвертичного аммонийного основания бензогексоний плохо всасывается слизистыми, и потому концентрация его в крови при приеме внутрь сильно варьирует.

Пентамин (Pentaminum). Применяется в виде дибромида (Azamethonium bromide). Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Гигроскопичен, легко растворим в воде. Как и бензогексоний, пентамин является симметричным бисаммонийным соединением с таким же расстоянием между атомами азота и приближается к нему по фармакологическим свойствам. Показания к применению те же, что и у бензогексония. Вводится внутримышечно по 0,5 мл 5 % раствора 2—3 раза в день.

Камфоний (Camphonium). Выпускается в виде дийодида. Белый, слегка желтоватый порошок. Подобно бензогексонию и многим другим ганглиолитикам относится к бисаммонийным соединениям, но имеет, в отличие от бензогексония, несимметричное строение. Показания те же, что у бензогексония и других ганглиолитиков. Назначается внутримышечно по 0,5—1 мл 1 % раствора или внутрь по 0,005—0,01—0,05 г 1—2 раза в день.

Димеколин (Dimecolinum). Выпускается в виде дийодида. Белый или с легким кремовым оттенком, хорошо растворимый порошок. Подобно камфонию несимметричное бисаммонийное соединение. Показания те же, что и у других ганглиолитиков. Применяется внутримышечно по 0,5—0,75 мл 1 % раствора 1—2 раза в день. Назначается, как и некоторые другие ганглиолитики, для усиления родовой деятельности матки. С этой целью вводится 1 мл 1 % раствора внутривенно.

Гигроний (Hugronium). Выпускается в виде дийодида. Белый или слегка желтоватый порошок, легко растворимый в воде. Водный раствор нестойк. Близкий по структуре к диколину, отличается от последнего быстрым разрушением и потому применяется для «управляемой гипотонии» во время операций. Вводится капельно в вену в виде 0,1 % раствора на физиологическом растворе. Начинают с 70—100 капель в минуту, затем для поддержания достигнутой гипотензии переходят на 30—40 капель в минуту.

Кватерон (Quateronum). Выпускается в виде йодида. Белый, слегка желтоватый порошок, растворимый в воде при легком нагревании. Относится к моноаммонийным соединениям и несколько уступает по силе ганглиолитического действия бисам-

монийным ганглиоблокаторам. Применяется при тех же показаниях, что и остальные ганглиоблокаторы — внутрь в виде таблеток по 0,02 г.

Арфонад (Arfonadum). Выпускается в виде камфорсульфоната. Белый порошок, хорошо растворимый в воде. Является не аммониевым, а моносulfониевым соединением. Быстро разрушается в крови и потому применяется для управляемой гипотонии. Вводят в вену капельно в виде 0,5 % раствора на 5 % растворе глюкозы, начиная с 30—40 капель в минуту с постепенным увеличением, смотря по эффекту, до 120 капель в минуту. Препарат импортный.

Пахикарпин (Pachycarpinum). Алкалоид растения софора толстолая (*Sophora pachycarpa*). Выпускается в виде гидроиодида. Белый кристаллический порошок, растворимый в воде (1:30). Являясь не четвертичным, а бистретичным основанием, уступает по силе бисчетвертичным ганглиоблокаторам, но, хорошо всасываясь слизистыми, эффективен при приеме внутрь. Применяется по общим для ганглиоблокаторов показаниям по 0,05—0,1 г 2 раза в день. Усиливает сократительную деятельность матки; будучи в этом отношении более эффективен, чем другие ганглиоблокаторы, применяется для стимулирования родовой деятельности внутримышечно по 2—4 мл 3 % раствора.

Нанофин (Nanophinum). Выпускается как гидрохлорид в виде таблеток по 0,1 г. Белый кристаллический легко растворимый в воде порошок. Будучи вторичным амином, хорошо всасывается при приеме внутрь. Назначается при тех же показаниях, что и другие ганглиоблокаторы, внутрь по 0,1—0,2 г и подкожно или внутримышечно по 0,02—0,05 г 2 раза в день. Обладает некоторым центральным холинолитическим действием.

Пирилен (Pirilenum), синоним — пемпидин. Выпускается в виде паратолуосульфоната. Легко растворимый в воде белый, с кремовым оттенком порошок. Как и нанофин — производное пиридины, но является невторичным, а третичным амином. Как третичный амин хорошо всасывается слизистыми и способен проникать в центральную нервную систему и потому, кроме ганглиолитического, оказывает некоторое центральное холинолитическое действие. Назначается при тех же показаниях, что и другие ганглиоблокаторы, внутрь в виде таблеток по 2,5 мг ($\frac{1}{2}$ таблетки) 2—3 раза в сутки.

Темехин (Temechinum). Выпускается в виде гидробромида. Близкий по структуре к пирилену третичный амин, азот которого заключен в хинонуклеотидное кольцо. Обладает несколько более сильным, чем пирилен, ганглиолитическим действием и подобно ему оказывает некоторый центральный эффект. Хорошо всасывается слизистыми и назначается внутрь в таблетках по 1 мг от 1 до 4 таблеток в день.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

Тубокурарин-хлорид (*Tubocurarine chloridum*). Главный алкалоид стрельного яда кураре. Белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде. Применяется в анестезиологии для полного расслабления скелетной мускулатуры в сочетании с искусственным дыханием. Вводится внутривенно. Доза зависит от применяемого наркоза. При применении закиси азота 0,4—0,5 мг/кг тубокурарина вызывает полное расслабление мышц, в том числе дыхательных, продолжительностью 20—25 мин. Если требуется более длительное действие, производится повторное введение тубокурарина, причем последующая доза должна быть в 1½—2 раза меньше предыдущей. При эфирном наркозе *d*-тубокурарин, как и другие миорелаксанты, действует сильнее, и первоначальная его доза составляет 0,25—0,4 мг/кг.

При введении доз, достаточных для полного расслабления мускулатуры, тубокурарин вызывает понижение артериального давления вследствие некоторого ганглиолитического действия и выброса гистамина из тканей. Антагонистами тубокурарина, как и других антидеполяризующих миорелаксантов, служат антихолинэстеразные препараты.

Диплацин (*Diplacium*), синоним — дихлорид диплацина, применяемый как антидеполяризующий миорелаксант, легко растворимый белый кристаллический порошок. Для полной релаксации скелетных мышц с остановкой дыхания вводится внутривенно в дозе 4—5 мг/кг. Длительность полного расслабления — 20—30 мин. Для более продолжительного расслабления вводится повторно 2/3—1/2 предшествующей дозы. Терапевтические дозы не оказывают ганглиолитического действия и выброса гистамина, поэтому не вызывает гипотонии, а, наоборот, небольшое повышение кровяного давления.

Анатруксоний (*Anatruxonium*). Применяется дийодид — белый, слегка желтоватый кристаллический порошок, мало растворимый в воде (1:300). Для полной релаксации мышц вводится внутривенно по 0,07—0,08 мг/кг; релаксация наступает через 2—5 мин и длится 20—25 мин. Для более продолжительной релаксации вводятся большие дозы — до 0,15—0,2 мг/кг. Действие анатруксония как антидеполяризующего миорелаксанта может быть снято прозеринном или другими антихолинэстеразными препаратами.

Диоксоний (*Dioxonium*). Дийодид — желтоватый порошок, легко растворимый в воде. Является миорелаксантом смешанного действия. Сначала вызывает деполяризацию, которая сменяется десенситизацией с признаками антидеполяризации; в этой стадии действие частично ослабляется физостигмином. Применяется внутривенно в дозе 0,03—0,04 мг/кг. Мышечное

расслабление наступает через 2—3 мин и продолжается 20—40 мин.

Дитилин (Dithylinum). Применяется в медицине дийодид — белый мелкокристаллический порошок, хорошо растворимый в воде. Является миорелаксантом деполяризующего действия. Отличается кратковременностью эффекта и потому применяется главным образом для кратковременных мышечных релаксаций, в частности при интубации для установления искусственного дыхания. Для этого достаточно ввести внутривенно 0,2—1 мг/кг.

Мелликтин (Mellictinum). Гидроидид алкалоида растения живокость сетчатоплодная (*Delphinium dictiocarpum*). Белый или желтоватый кристаллический порошок, мало растворимый в воде. В противоположность большинству периферических миорелаксантов является не бисаммонийным соединением, а солью третичного амина и обладает более слабым кураризирующим действием. Зато он хорошо всасывается слизистыми и эффективен при приеме внутрь. Соответственно этому не применяется для полной мышечной релаксации при операциях, а назначается внутрь для расслабления мышц при паркинсонизме и других нервных заболеваниях, сопровождающихся повышенным мышечным тонусом. Назначается в таблетках по 0,02 г, начиная с 1 раза и постепенно повышая до 5 раз в день.

Его действие, как и других антидеполяризующих миорелаксантов, снимается антихолинэстеразными препаратами (галантамин и др.).

Кондельфин (Condelphinum). Алкалоид растения живокость спутанная (*Delphinium confusum*). Будучи третичным основанием, обладает лишь слабым миорелаксantным действием. Хорошо всасывается слизистыми и назначается внутрь в таблетках по 25 мг при тех же показаниях, как и мелликтин, к которому он близок по действию.

ПРЕПАРАТЫ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ ВЕЩЕСТВ И РЕАКТИВАТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Физостигмина салицилат (Physostigmini salicylas), синоним — эзерина салицилат. Физостигмин — главный алкалоид калабарских бобов — семян африканского растения. Бесцветные кристаллы, трудно растворимые в воде (1:100), хорошо — в спирте (1:12). При стоянии, особенно на свету, растворы приобретают розовый цвет и инактивируются. Применяется в глазной практике в виде глазных капель для сужения зрачка и понижения внутриглазного давления. Вводят в конъюнктивальный мешок по 1—2 капли 1% раствора 1—5 раз в день. При парезе кишечника для возбуждения перистальтики применяется 0,1% раствор под кожу 0,5—1 мл.

Галантамина гидробромид (*Galanthami hydrobromidum*), синоним — нивалин. Белый кристаллический порошок, трудно растворимый в воде, нерастворимый в спирте. Применяется под кожу от 2,5 до 10 мг (0,25—1 мл 1 % раствора) в восстановительном периоде острого полиомиелита и при детских параличах; инъекции сочетаются с лечебной гимнастикой.

Прозерин (*Proserinum*), синоним — простигмин. Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде и спирте. Применяется при миастении, при парезах после травм черепа, при парезах кишечника и мочевого пузыря, а также для усиления родовой деятельности. Назначается взрослым под кожу по 0,5 мг (1 мл 0,05 % раствора) и внутрь в порошках или таблетках взрослым по 10—15 мг на прием 2—3 раза в день.

Для снятия действия антидеполяризующих миорелаксантов после предварительного внутривенного введения 0,5—0,7 мг 0,1 % раствора атропина через 1,5—2 мин вводят прозерин (1,5 мг) внутривенно.

Фосфакол (*Phosphacolum*). Прозрачная маслянистая жидкость, плохо растворимая в воде (1:1000), легко — в спирте и эфире. Применяется при глаукоме для понижения внутриглазного давления в водных растворах 1:5000 — 1:10 000 в виде капель (по 1—2 капли 1—2 раза в сутки).

Армин (*Arminum*). Маслянистая жидкость, плохо растворимая в воде. Применяется по 1—2 капли 0,01—0,005 % раствора в конъюнктивальный мешок 1—2 раза в день при глаукоме.

Нибуфин (*Nibuphinum*). Маслянистая жидкость желто-коричневого цвета, мало растворимая в воде (1:3000), хорошо — в спирте. Применяется при глаукоме в виде глазных капель (по 2 капли 0,033 % раствора 4—6 раз в сутки). При атонии желудка и кишечника внутримышечно — по 2—5 мл.

Пирофос (*Pugorhosum*). Желтоватая жидкость, плохо растворимая в воде, хорошо — в органических растворителях. Применяется в виде 0,01 % масляного раствора по 1—2 капли в конъюнктивальный мешок при глаукоме.

Дипироксим (*Dipiroximum*) — реактиватор холинэстеразы. Легко растворимый в воде кристаллический порошок желтоватого цвета. Применяется при отравлении фосфорорганическими ингибиторами холинэстеразы (фосфакол и др.). При начальных признаках отравления (миоз, слюноотечение, возбуждение) назначают под кожу 1 мл 15 % раствора дипироксима, при более тяжелых (судороги, кома) — 3—4 мл 15 % раствора внутримышечно или внутривенно, одновременно с дипироксимом вводится 1—3 мл 0,1 % раствора атропина.

ФАРМАКОЛОГИЯ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

НОРАДРЕНАЛИН-МЕДИАТОР И АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

Экспериментальные доказательства существования химической передачи как с парасимпатических, так и с симпатических волокон, иннервирующих сердце, были представлены О. Löwi в 1921 г. Как известно, в сердечном блуждающем нерве лягушки в большинстве случаев при раздражении ствола блуждающего нерва превалирует возбуждение парасимпатических волокон, и в результате наблюдаются замедление и уменьшение силы сокращений сердца лягушки. В этом случае он обнаружил в жидкости, питающей сердце, «вагусное» вещество, оказавшееся ацетилхолином. В случае же, когда превалирует реакция симпатических волокон и сердце реагирует учащением и усилением сокращений, в питательной жидкости обнаруживаются вещества, способные оказывать возбуждающий эффект на другое сердце. Это вещество О. Löwi назвал «симпатикус-штоф» и высказал предположение о сходстве его с адреналином.

Последующее уточнение природы химического медиатора симпатических импульсов было достигнуто благодаря применению флюорометрического метода. Еще в 1934 г. бельгийский фармаколог Z. Vascq высказал мысль, что симпатин ближе по действию к норадреналину, чем к адреналину, но лишь U. Euler в 1946 г., пользуясь чувствительными методами, показал, что симпатические нервы и ткани иннервируемых ими органов содержат большое количество норадреналина, и на этой основе заключил, что именно норадреналин является медиатором симпатических импульсов. В настоящее время этот взгляд является общепринятым.

Хотя в тканях млекопитающих, получающих постганглионарную симпатическую иннервацию, кроме норадреналина, имеется его метилированное производное — адреналин, а в клетках мозгового слоя надпочечника наряду с адреналином — его химический предшественник — норадреналин, имеются все основания полагать, что у млекопитающих главным передатчиком импульсов через симпатические синапсы служит норадреналин, а основным гормоном мозгового слоя надпочечника — адреналин.

У некоторых холоднокровных, например у лягушки, адреналин выполняет функцию медиатора в сердце, а также в головном мозге, где уровень его значительно выше уровня норадреналина. Таким образом, в опытах О. Löwi, как он и предполагал, медиатором симпатических импульсов был адреналин. Есть экспериментальные данные, что некоторые другие катехоламины, в частности дофамин, играют также роль медиаторов в некоторых центральных синапсах.

Путь синтеза норадреналина в организме в настоящее время хорошо выяснен. Первосточником этого синтеза является аминокислота тирозин. Тирозин поступает в организм в составе многих пищевых белков, в частности казеина, кроме того, тирозин может происходить из фенилаланина путем гидроксилирования последнего. Тирозин при посредстве тирозин-3-гидроксилазы превращается в аминокислоту диоксифенилаланин, коротко называемую ДОФА (по-латыни DOPA). Следующим этапом образования норадреналина является превращение ДОФА в дофамин под влиянием фермента дофадекарбоксилазы¹. Дофамин является уже производным пирокатехина, т. е. относится к катехоламинам. Последним этапом синтеза является обращение дофамина в норадреналин путем присоединения гидроксила к β-углероду (схема 11).

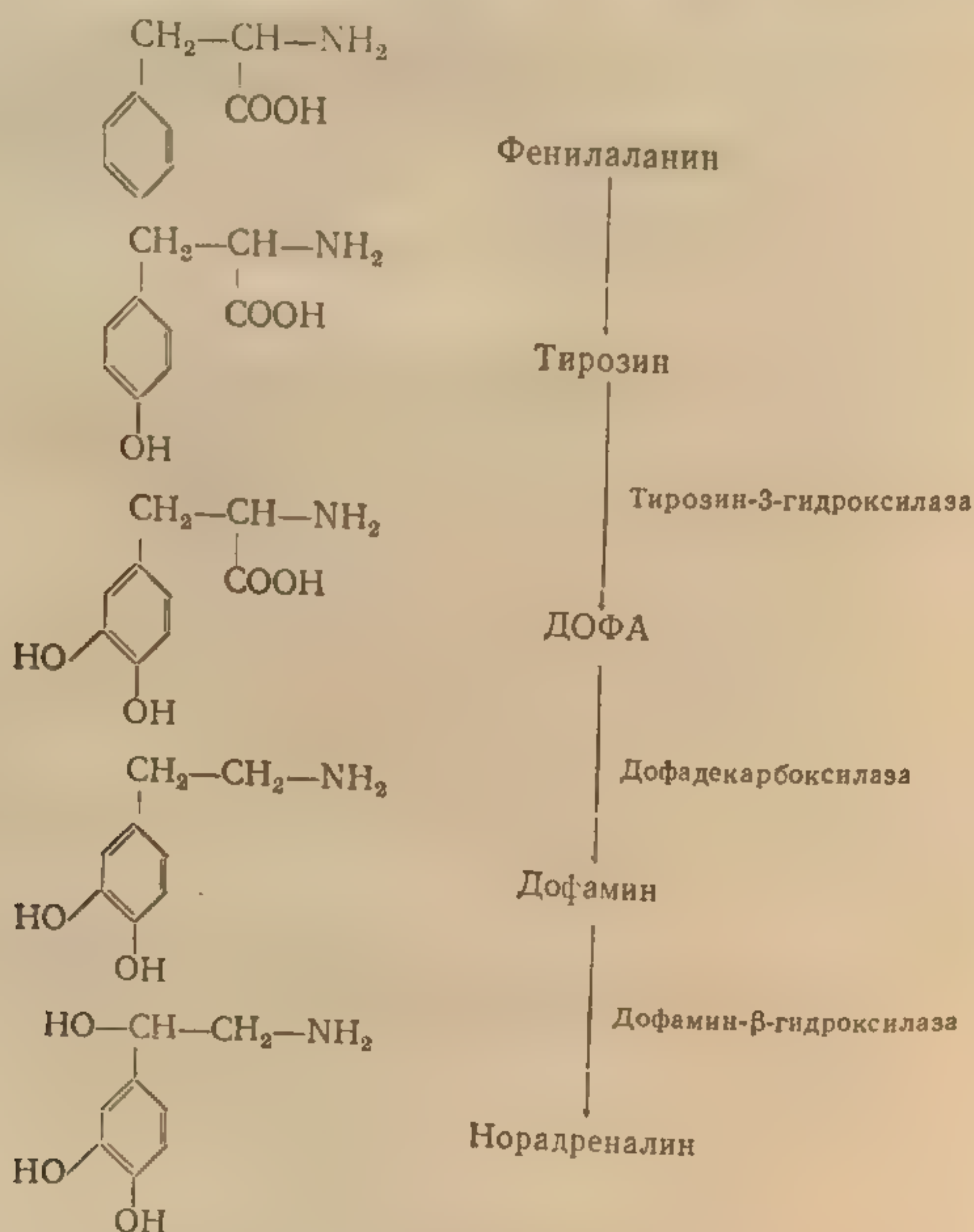


Схема 11. Путь синтеза норадреналина.

¹ Согласно новой номенклатуре ферментов — декарбоксилаза ароматических L-аминокислот (4.1.1.28).

Следует отметить, что узким местом этого синтеза, т. е. процессом, протекающим с наименьшей быстротой и потому определяющим скорость всего синтеза, является превращение тирозина в ДОФА. Вследствие этого при задержке синтеза норадреналина и дофамина наиболее эффективной мерой служит введение в организм ДОФА. Имеются данные, свидетельствующие об обратном влиянии уровня норадреналина в нейроне на активность тирозин-3-гидроксилазы и о том, что эта активность понижается при накоплении норадреналина и возрастает при его уменьшении.

Синтезированный норадреналин сосредоточивается в особых гранулярных образованиях, находящихся в плазме симпатических аксонов. Под ультрамикроскопом различают два вида образований, вкрапленных в симпатические волокна: более крупные гранулы диаметром 20—40 нм с плотным содержимым и более мелкие агранулярные везикулы. Полагают, что норадреналин находится в более крупных гранулах. Содержание и физиологическое значение более мелких везикул, обнаруживаемых по ходу симпатических аксонов, остается неясным. Гранулы, содержащие норадреналин, расположены по всему постганглионарному симпатическому нейрону, но наиболее густо они сосредоточены в его окончаниях, составляя скопления в области утолщений, образуемых волокнами.

Синтез норадреналина из тирозина происходит внутри постганглионарного нейрона, по-видимому, на всем его протяжении, причем образование ДОФА из тирозина под влиянием тирозин-3-гидроксилазы, а также образование из ДОФА дофамина совершается в аксоплазме вне гранул. Образовавшийся дофамин проникает через мембраны гранул внутрь последних, где дофамин и превращается в норадреналин. Норадреналин находится в гранулах в соединении с аденозинтрифосфорной кислотой (АТФ), причем на 1 молекулу АТФ приходится 4 молекулы норадреналина.

Возможно, что это соединение входит в комплекс с какими-то белками, имеющимися внутри гранул. Полагают, что норадреналин в гранулах находится в различной степени связанности — более прочной и менее прочной, причем говорят о различных местах (compartments) хранения (storage) норадреналина. Имеются ли в действительности морфологически различные места хранения, точно неизвестно.

Гранулы, находящиеся в области окончаний, постоянно пополняются гранулами, медленно движущимися по ходу аксона. После повреждения или перевязки волокон симпатического нерва через некоторое время места дистальнее повреждения лишаются гранул и, наоборот, образуется их накопление непосредственно перед местом повреждения.

Судя по флюоресцентным микроскопическим картинам и по определению норадреналина в различных фракциях гомогени-

зированной ткани, полученных при суперцентрифугировании, весь норадреналин в тканях, получающих симпатическую иннервацию, находится в нервных волокнах и их окончаниях и почти весь сосредоточен в находящихся там гранулах. Исходя из того, что при освобождении норадреналина-медиатора из окончаний он, вероятно, проходит через аксоплазму и неизбежно идет через нее при обратном захвате (см. ниже), некоторое количество норадреналина должно находиться в самой аксоплазме вне гранул. Однако концентрация такого «аксоплазматического» норадреналина значительно ниже, чем гранулярного, и разница в концентрации его внутри и вне гранул поддерживается активным процессом всасывания против градиента. Под влиянием потенциала действия, поступающего по аксонам к нервным окончаниям, из них освобождается норадреналин-медиатор, выделяющийся в синаптическую щель. Механизм этого процесса в точности остается неизвестным. Весьма вероятно, что подобно тому, как это происходит при выходе катехоламина из хромаффинных клеток надпочечника, одновременно с квантами норадреналина выходит содержащаяся вместе с норадреналином в гранулах АТФ. В эксперименте установлено, что в процессе выхода норадреналина из нервных окончаний, так же как и при выходе катехоламинов из клеток надпочечника, существенную роль играют ионы Ca . Предполагают, что под влиянием импульсов, поступающих по аксону, повышается проницаемость пресинаптической мембраны к Ca^{++} , последний поступает в аксоплазму и вызывает выход норадреналина из гранул. По гипотезе J. Burg и M. Rand (1962, 1965), в процессе выхода в синаптическую щель норадреналина промежуточным звеном служит ацетилхолин. Согласно этой гипотезе, под влиянием потенциала действия мобилизуется находящийся в симпатических окончаниях в небольшом количестве ацетилхолин, который и вызывает выход из окончаний норадреналина. В пользу этой гипотезы говорит то, что никотин и ацетилхолин, действуя на сосуды и другие ткани, содержащие симпатические окончания, действительно вызывают выход из них норадреналина вследствие деполяризации мембраны. Однако деполяризация мембран вызывается этими агентами и в тех образованиях, где ацетилхолин не играет роли медиаторов, например в чувствительных нервных окончаниях.

Норадреналин-медиатор выделяется в синаптическую щель, т. е. вблизи от расположения постсинаптических образований, где находятся адренорецепторы. Считается, что расстояние между нервными окончаниями и чувствительными к медиатору постсинаптическими образованиями в адренергических синапсах равно от 20 до 40 нм, т. е. значительно больше, чем в холинергических синапсах. Норадреналин более стоек по сравнению с ацетилхолином, и действие его может распространяться на большие расстояния. Адреналин, поступающий в кровь из над-

почечника, также оказывает действие на адренорецепторы, весьма удаленные от места его секреции.

Пройдя через синаптическую щель, норадреналин-медиатор реагирует с постсинаптическими адренорецепторами, вызывая при этом эффекты, характерные для симпатических импульсов.

Еще в классической работе G. Barger и H. Dale, выполненной в 1910 г., по связи между строением и действием ближайших к адреналину веществ было показано, что адреналин оказывает на сосуды и гладкие мышцы двойное действие: сокращающее (возбуждающее) и расслабляющее (тормозящее) и что эрготоксин снимает возбуждающее и не снимает расслабляющее действие. Было показано также, что в зависимости от изменения строения, в особенности от структуры радикала, присоединяемого к азоту, различно меняется сила возбуждающего и расслабляющего действия аналогов адреналина.

Так, норадреналин оказывает на сосуды преимущественно сокращающее, а изопропилнорадреналин (изадрин) — расслабляющее действие. Это различное действие аналогов адреналина нашло истолкование в предложенной R. Ahlquist в 1948 г. гипотезе о существовании двух видов адренорецепторов: одни вызывают в большинстве тканей возбуждение иннервируемой клетки, другие — ее торможение. Первые R. Ahlquist назвал α -адренорецепторами, вторые — β -адренорецепторами. В настоящее время такая классификация является общепринятой. Примечательно, что деление адренорецепторов на α - и β -адренорецепторы было предложено в то самое время, когда независимо от этого нами было предложено разделение холинорецепторов на М- и Н-холинорецепторы, и что обе эти классификации были основаны на данных и представлениях H. Dale о двойственном действии адреналина и ацетилхолина [Аничков С. В., Гребенкина М. А., 1946].

В табл. 4 показано, с какими функциями связаны α - и β -адренорецепторы: α -адренорецепторы являются преимущественно возбуждающими, за исключением кишечника, а β -рецепторы преимущественно вызывают тормозящий эффект, за исключением сердца. Норадреналин и его производные — адреналин и изопропилнорадреналин (изадрин) обладают различным сродством к α - и β -рецепторам. Наибольшим сродством норадреналин обладает адреналин, превосходя в этом отношении норадреналин в 2—10 раз, а изадрин — в 100 раз. К β -рецепторам наибольшим сродством обладает изадрин, в 2—10 раз превосходящий в этом отношении адреналин и в 100 раз — норадреналин. Таким образом, норадреналин является преимущественным возбуждателем α -рецепторов, а изадрин — преимущественным возбуждателем β -рецепторов, в то время как адреналин почти в равной степени возбуждает те и другие. Эти сравнительные данные получены на основании опытов с экзогенным норадреналином и его производными, т. е. при введении их извне в организм

или путем прибавления в среду, питающую изолированный орган. Согласно этим данным, норадреналин хотя и уступает адреналину по силе действия на α -адренорецепторы, но все же оказывает на них значительное действие. На β -рецепторы экogenous норадреналин оказывает, наоборот, очень слабое действие. Между тем при раздражении симпатических нервов происходят учащение и усиление сокращений сердца, расслабление бронхов и другие эффекты, характерные для β -рецепторов. Следовательно, норадреналин-медиатор проявляет достаточно сильное действие на β -рецепторы. Очевидно, условия действия естественного медиатора или условия проникновения его к β -рецепторам не вполне тождественны с условиями действия экogenous норадреналина.

Таблица 4

Участие α - и β -адренорецепторов в функции различных органов

α -Рецепторы	β -Рецепторы
Сокращение сосудов (кожных, почечных и т. д.)	Расслабление сосудов (сосудов скелетных мышц и т. п.)
Сокращение серозной оболочки селезенки	Учащение ритма сердца
Сокращение матки (кролик, собака, человек)	Усиление сокращений миокарда
Сокращение большого кольца радужки (мидриаз)	Расслабление матки (крыса, беременная кошка, человек)
Сокращение мигательной перепонки	Расслабление бронхов
Расслабление кишечника	Расслабление кишечника
Сокращение мышц, поднимающих волосы	Гликогенолиз

За годы, прошедшие со времени предложенного R. Ahlquist деления адренорецепторов на α - и β -рецепторы, накопились дополнительные факты, позволяющие судить об их сходстве и различии.

В то время как ранее известные адреноблокаторы подавляли чувствительность лишь α -рецепторов, за последние годы были синтезированы вещества, обладающие избирательным β -блокирующим действием, что подтверждает представление о существовании двух типов адренорецепторов.

За последние 15 лет появилось много исследований, посвященных вопросу о природе адренорецепторов [см. Belleau B., 1965], и были высказаны соображения о процессе, составляющем содержание реакции с ним адренергических агонистов и антагонистов.

Имеются веские основания полагать, что норадреналин-медиатор и его агонисты непосредственно вмешиваются в энзиматические процессы. В пользу этого говорит влияние темпера-

туры на силу действия адренергических веществ. Так, E. Büllbring в 1960 г. показала, что расслабляющее действие адреналина на гладкую мышцу ленточного червя зависит от температуры и при понижении температуры оно значительно снижается. Эта зависимость от температуры соответствует влиянию температурного фактора на энзиматические процессы. Из этих опытов было сделано заключение, что гиперполяризация гладкомышечных клеток, вызываемая адреналином, зависит не от прямого его влияния на мембраны, а является результатом повышения активности ферментов, обеспечивающих энергетические ресурсы катионного насоса, повышенная функция которого ведет к гиперполяризации.

Дальнейший важный шаг в раскрытии механизма действия симпатического медиатора был сделан E. Sutherland и соавт. (1966). Ими было показано, что адреналин и близкие к нему катехоламины активируют аденилциклазу — фермент, катализирующий образование циклической АМФ из АТФ. Циклическая же АМФ обеспечивает переход неактивной формы фосфорилазы (фосфорилаза В) в активную (фосфорилаза А). Этот последний фермент играет ведущую роль в процессе гликогенолиза, а также в расщеплении липидов. Так осуществляется влияние симпатических импульсов на важные процессы обмена. Судя по сравнительному действию на аденилциклазу различных катехоламинов и их антагонистов, действие это соответствует их реакции с β -адренорецепторами. Руководствуясь этими фактами, B. Belleau (1965) построил гипотезу о структуре адренорецепторов, важнейшим звеном которых является фермент аденилциклаза. Дальнейшим развитием представлений B. Belleau является так называемая «гипотеза динамического рецептора» [Bloom B. и Goldman J., 1966]. Согласно этой гипотезе, адренорецепторы представляют собой динамическую систему субстрат — энзим, причем медиатор влияет на скорость протекания реакции между элементами этой системы. По представлениям B. Bloom, субстратом как α -, так и β -динамических адренореактивных систем является аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), причем в α -рецепторах АТФ сочетается со стимулируемой магнием аденозинтрифосфатазой (Mg^{++} АТФаза), превращающей АТФ в АДФ (аденозин-5'-дифосфат), а в β -рецепторах АТФ сочетается с аденилциклазой, превращающей ее, как сказано выше, в циклическую АМФ.

Авторы гипотезы «динамических рецепторов» полагают, что в результате превращения АТФ в АДФ происходит стимуляция энзиматического звена в сократительном процессе гладкомышечного волокна, а также повышается концентрация ионов кальция, активирующих этот процесс. Таков, согласно этому предположению, механизм возбуждающего действия α -адренореактивной системы на гладкие мышцы. Влияние же β -адренореактивной системы на обмен, как предполагает E. Sutherland,

согласно гипотезе В. Bloom, происходит через посредство циклической АМФ.

Участие АТФ как субстрата в обеих адренореактивных системах указывает на их взаимную близость и объясняет наличие общих структурных черт у α - и β -адренергических агонистов. Авторы гипотезы указывают на то, что норадреналин и адреналин находятся, как известно, в гранулах в сочетании с АТФ (факт, свидетельствующий об их способности вступать в реакцию с этим нуклеотидом).

Участие в адренореактивных системах энзимов, специфических для превращения АТФ, объясняет большое влияние симпатических импульсов и их медиатора — норадреналина — на тканевые обменные процессы, изменению которых принадлежит ведущая роль в действии катехоламинов. В пользу этого говорят результаты опытов М. Schild (1960), согласно которым адреналин может вызвать сокращение гладких мышц, полностью деполяризованных калием. Из этого было сделано заключение, что действие адреналина через α -рецепторы гладких мышц не зависит от возникающей деполяризации. С другой стороны, им было установлено, что для возбуждающего действия адреналина на гладкие мышцы необходимо наличие ионов кальция.

Хочется отметить, что интересная и весьма правдоподобная гипотеза «динамических рецепторов», представляющая адренорецепторы не как неподвижную структуру, а как динамическую биохимическую систему субстрат — энзим, очень близка к представлениям о рецепторах как о реактивных биохимических системах.

Исходя из мысли о возможности участия ферментных систем в реакции адренорецепторов, в свое время сотрудниками нашей лаборатории было изучено влияние некоторых ферментных ядов на чувствительность сосудов к адреналину [Поскаленко А. Н., 1952]. В качестве яда, подавляющего гликолиз, был применен фтористый натрий в концентрации 10^{-4} моль/л, а в качестве яда, блокирующего аэробное дыхание, — цианид калия в концентрации от 10^{-4} до 10^{-5} моль/л. Для испытания действия этих ядов на реактивность α -адренорецепторов было использовано изолированное ухо кролика по Н. П. Кравкову. Адреналин применялся в концентрациях 10^{-7} и 10^{-8} моль/л. Оказалось, что в подавляющем числе опытов цианид понижал сосудосуживающее действие адреналина, а фтористый натрий, наоборот, повышал его.

Параллельно были поставлены опыты на сосудах изолированных жабр щуки. Как показано Н. П. Кравковым, эти сосуды реагируют на адреналин расширением, т. е., согласно современным представлениям, у них превалируют β -адренорецепторы. По опытам А. Н. Поскаленко фтористый натрий, подавляющий гликолиз, повышает чувствительность как α -, так и β -адренорецеп-

торов, а цианид, подавляющий аэробное дыхание, понижает чувствительность адренорецепторов. Однако полученные результаты могут иметь и другое объяснение. Возможно, что нарушение гликолиза или аэробного тканевого дыхания изменяет реактивную способность не адренорецепторов, а самих сократительных элементов сосудистой стенки. В пользу такого объяснения говорят опыты А. П. Поскаленко на сосудах изолированного уха с хлористым барием, сосудосуживающее действие которого толкуется как результат прямого влияния на сократительные элементы сосудов. Согласно этим опытам, фтористый натрий (10^{-4} моль/л) усиливает и удлиняет сосудосуживающее действие хлористого бария (10^{-3} моль/л), а цианистый натрий (10^{-4} и 10^{-5} моль/л) ослабляет сосудосуживающее действие хлористого бария ($2 \cdot 10^{-3}$ моль/л).

Выход норадреналина-медиатора из нервных окончаний может происходить не только под влиянием эфферентных импульсов, но и при воздействии некоторых веществ, фармакологические особенности которых связаны с этой стороной их действия. К таким веществам относятся так называемые симпатомиметики или адреномиметики непрямого действия, которые иначе могут быть названы пресинаптическими симпатомиметиками или адреномиметиками.

Во главе этой группы стоят тирамин и близкие к нему по эффекту эфедрин и фенамин. Названные вещества оказывают влияние, по характеру весьма близкое к таковому адреналина и норадреналина, но механизм этот существенно иной. Действие норадреналина, но механизм этот существенно иной. Действие их называют непрямым или пресинаптическим, так как оно состоит в вытеснении из нервных окончаний в синаптическую щель медиатора — норадреналина, влиянием которого на рецепторы и объясняется наблюдаемый эффект. Вследствие такого механизма действия пресинаптических адреномиметиков для его проявления необходимо наличие норадреналина в пресинаптических образованиях. Поэтому тирамин и сходные с ним по эффекту вещества не оказывают своего влияния после дегенерации симпатических волокон, вызванной их перерезкой. Вместе с дегенерацией нервных окончаний исчезает и находящийся в них норадреналин, и вследствие этого пресинаптические адреномиметики лишаются возможности проявлять свое действие. Наоборот, эффекты норадреналина, адреналина и их агонистов, обладающих прямым влиянием на адренорецепторы, после перерезки симпатических нервов и дегенерации нервных окончаний усиливаются.

Пресинаптические адреномиметики непрямого действия в отличие от адреномиметиков прямого действия оказываются малодейственными и после опустошения пресинаптических запасов норадреналина, вызванного резерпином. Чувствительность адренорецепторов к адреномиметикам непрямого действия у резерпинизированных животных может быть восстановлена

введением им норадреналина. Косвенный механизм объясняет их характерное свойство вызывать тахифилаксию — особенность, давно известную у эфедрина. Под этим термином подразумевают быстро наступающее исчезновение эффекта при повторном введении вещества. Тахифилаксия, наблюдающаяся при повторном введении пресинаптических симпатомиметиков, объясняется тем, что вследствие повторного вытеснения норадреналина из симпатических окончаний беднеют находящиеся в них запасы норадреналина. Имеются и прямые доказательства тому, что тирамин и близкие к нему по действию вещества вызывают выход норадреналина из его депо, так как медиатор может быть обнаружен при этом в отекающей крови или в питательной жидкости. Наиболее отчетливо может быть обнаружен «меченый» (радиоактивный) норадреналин.

Следует отметить, что подобное вытеснение норадреналина из его запасов происходит лишь до известных пределов. Когда наступает тахифилаксия и вещества такого рода уже не оказывают адреномиметического действия, лишь небольшая часть норадреналина, находящегося в симпатических нервных окончаниях, покидает депо и большая часть его запасов сохраняется. В это время раздражение симпатических волокон оказывает свой обычный эффект, т. е. медиатор продолжает выделяться под влиянием естественных симпатических импульсов. Этот факт говорит в пользу наличия в симпатических нервных окончаниях как слабо связанного норадреналина, легко вытесняемого пресинаптическими симпатомиметиками, так и более прочно связанного норадреналина, который выделяется лишь под влиянием нервных импульсов. Это послужило одним из оснований для представления о нахождении норадреналина в симпатических нервных окончаниях в различной степени связанности, иначе говоря — в различных бассейнах хранения (pools).

Современная фармакология обладает не только средствами, повышающими выделение норадреналина в синаптическую щель, но и веществами, прекращающими это выделение. Подобные средства некоторые зарубежные авторы называют блокаторами адренергических нейронов. Вполне закономерно называть их пресинаптическими симпатолитиками. В настоящее время синтезировано много веществ, обладающих пресинаптическим симпатолитическим действием, из них наиболее изучены и нашли клиническое применение бретилий (отечественное название — «орнид») и гуанетидин (отечественное название — «октадин»).

Содержание норадреналина в нервных окончаниях может истощиться при воздействии веществ на процесс его хранения, т. е. нарушающих стабильность тех форм, в которых он связан в гранулах. Вследствие этого норадреналин выходит из гранул в аксоплазму, где он подвергается разрушению аминоксидазой. Веществом такого рода является резерпин, который вызывает опустошение запасов норадреналина в тканях, иннервируемых

симпатическими нервами, а также в центральной нервной системе. Такое опустошающее действие оказывают уже малые дозы резерпина (0,1 мг/кг), но развивается оно медленно и ведет к полному или почти полному исчезновению норадреналина через 12—24 ч. Нормальное содержание его в тканях восстанавливается лишь через несколько дней. Согласно имеющимся данным, резерпин не нарушает синтеза норадреналина и не препятствует его захвату нервными окончаниями из окружающей среды.

Резерпин нарушает процесс удержания норадреналина в гранулах, иначе говоря — его хранение. Выделяющийся из гранул в аксоплазму норадреналин не доходит до синаптической щели, а разрушается аминоксидазой в аксоплазме. Это представление подтверждается опытами с предварительным введением ингибитора аминоксидазы ипразида.

Такие опыты с определением содержания норадреналина в стенке желудка были поставлены в нашем отделе на крысах Н. С. Заводской и О. Н. Забродины (1968). Им изучалось действие резерпина на слизистую желудка ввиду способности этого вещества вызывать язвы. Резерпин (5 мг/кг) вызывает у крыс множественные язвы желудка, которые обнаруживаются у животных, умерщвленных через 20—24 ч после инъекций. В то же время резко снижается содержание норадреналина в ткани стенки желудка. Если же одновременно с резерпином крысам вводить ипразид (50 мг/кг внутрибрюшинно), истощение запасов норадреналина в ткани не обнаруживается; вместе с тем, ипразид эффективно защищает слизистую от вызываемых резерпином язв.

После вызванного резерпином опустошения запасов норадреналина симпатические импульсы не оказывают влияния, не осуществляется также симпатомиметическое действие пресинаптических симпатомиметиков (тирамин и др.), эффект которых связан с вытеснением норадреналина из нервных окончаний. Своеобразное симпатолитическое действие резерпина ведет к понижению кровяного давления, что используется при применении резерпина в качестве гипотензивного средства в клинике.

Уменьшение содержания норадреналина в симпатических нервных окончаниях может быть достигнуто иным путем. Таким путем является подмена его прекурсоров тирозина или ДОФА их метилпроизводными конкурентами — α -метилтирозином и α -метилдофа.

Основным путем превращения α -метилтирозина служит образование из него метилтирамина и превращение последнего в его гидроксипроизводное (3,4-диоксифенилизопропиламин). Введенный в организм α -метилдофа препятствует превращению ДОФА в дофамин, а сам декарбоксилируется в α -метилдофамин, который превращается в α -метилнорадреналин (схема 12).

Эти образующиеся вещества накапливаются в гранулах симпатических нервов, заменяя в них норадреналин, и выделяются подобно ему в синаптическую щель под влиянием симпатических импульсов. Поэтому их называют ложными медиаторами. Подобно норадреналину ложные медиаторы реагируют с адренорецепторами, но активность их во много раз меньше, чем активность истинного медиатора, благодаря чему эффективность симпатических импульсов ослабляется. Вследствие этого α -метилтирозин и α -метилдофа оказывают некоторое симпатолитическое действие. α -Метилдофа (альдомет) нашел применение в клинике в качестве гипотензивного средства.

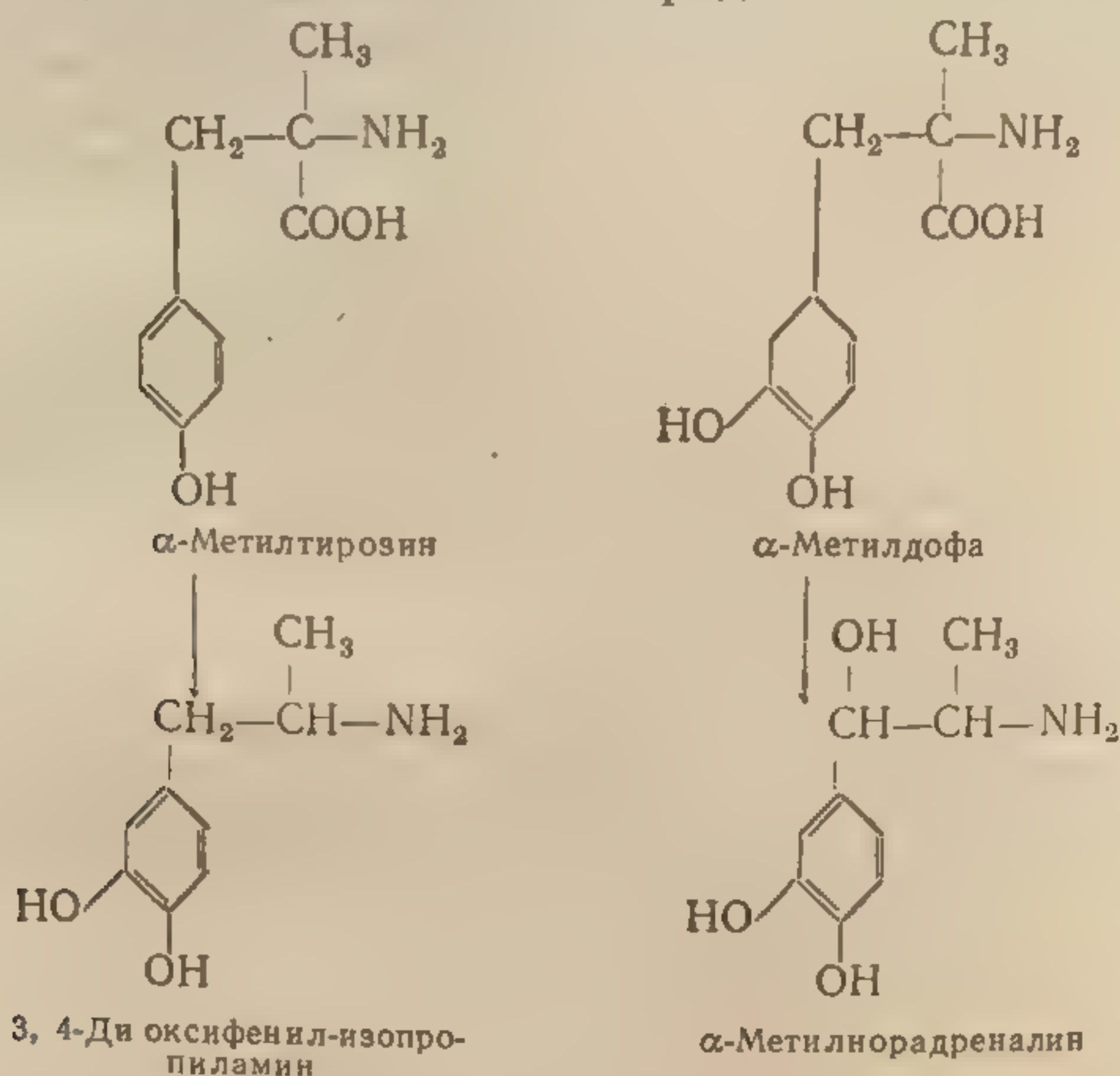


Схема 12. Превращение α -метилтирозина и α -метилдофа

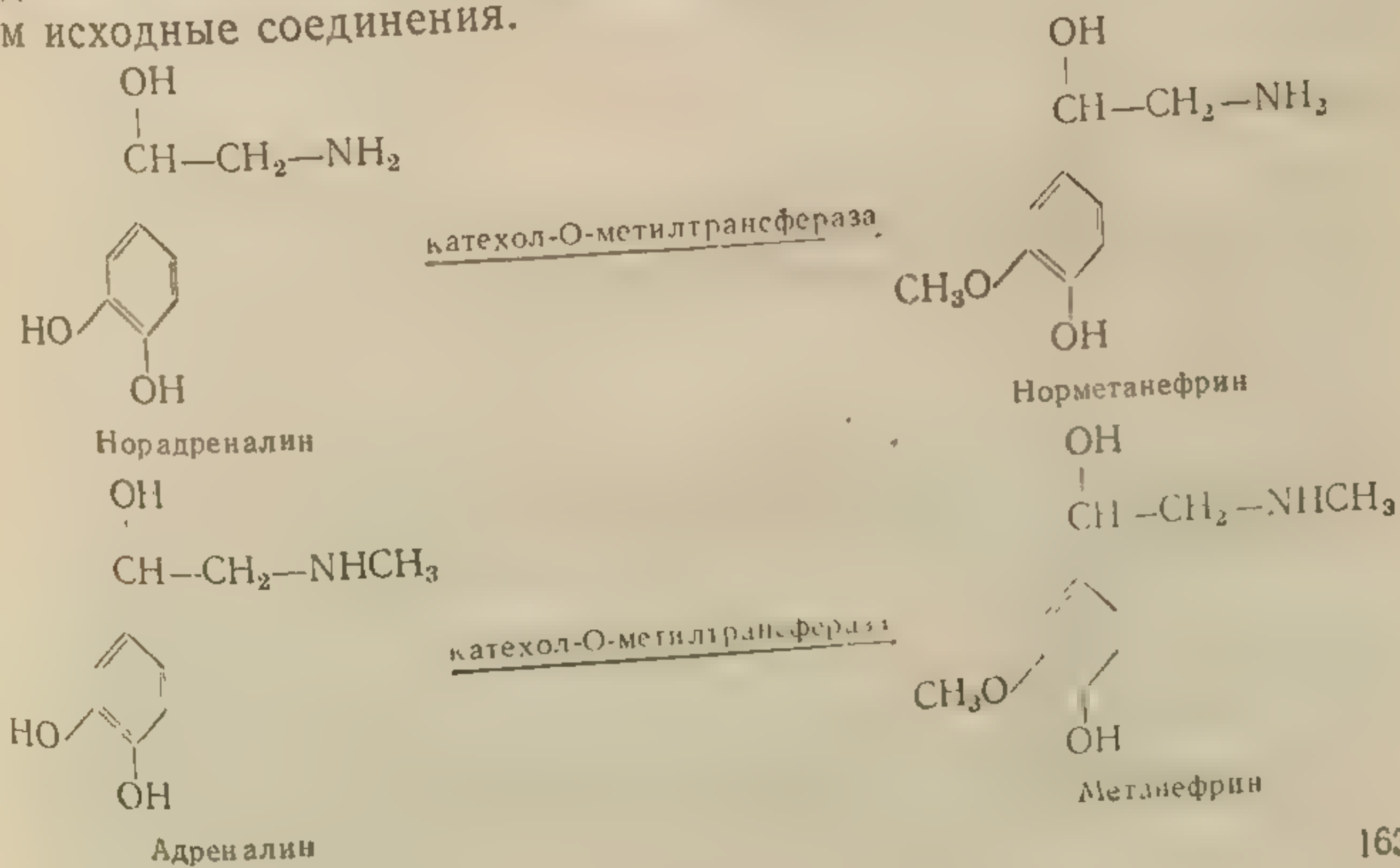
Есть основание полагать, что нормальный выход норадреналина-медиатора из нервных окончаний под влиянием нервных импульсов сопряжен с затратой энергетических ресурсов, которые обеспечиваются аэробным тканевым дыханием и гликолизом. Об этом свидетельствуют опыты, поставленные нашей сотрудницей А. Н. Поскаленко на спинальных кошках.

Для регистрации сосудистой реакции производилась плетизмография одной из задних конечностей. На той же стороне была препарирована брюшная симпатическая цепочка, раздражение которой электрическим током вызывало сужение сосудов конечности и соответственно уменьшение ее объема. Одновременно производилась регистрация сокращений денервированного третьего века, служивших показателем выхода норадреналина в общий круг кровообращения. Оказалось, что сокращение денервированного третьего века в ответ на раздражение брюшной симпатической цепочки ослаблялось в результате

введения в артерию, снабжающую конечность, как цианида (0,1 мг/кг), так и фтористого натрия (2 мг). Ослабление сокращения третьего века наблюдается уже в первую минуту после введения цианида и через несколько минут после введения фторида натрия. Контрольные опыты с внутривенной инъекцией адреналина показали, что введение ферментных ядов в подвздошную артерию не влияет на чувствительность третьего века к адреналину. Следовательно, понижение сократительной реакции третьего века при внутриартериальном введении ферментных ядов было результатом понижения выхода норадреналина-медиатора.

Норадреналин-медиатор так же, как адреналин и норадреналин, поступающий в кровь из надпочечника, равно как и введенные в организм извне, подвергаются инактивации. Процесс инактивации норадреналина и адреналина существенно отличается от ферментативной инактивации ацетилхолина. Ацетилхолин инактивируется путем омыления специфическим ферментом ацетилхолинэстеразой, протекающего молниеносно.

Норадреналин и адреналин являются субстратом многих ферментов, но процесс их превращения в менее активные соединения совершается со значительно меньшей скоростью, чем процесс разрушения ацетилхолина, и ферменты, разрушающие их, не обладают той специфичностью, которой отличалась ацетилхолинэстераза. В процессе инактивации норадреналина и адреналина существенное участие принимают два фермента. Один из них, катехоламин-О-метилтрансфераза, метилирует гидроксил, находящийся в метаположении. Таким образом, этот фермент катализирует превращение норадреналина в норметанефрин, а адреналина — в метанефрин. Оба этих вещества обладают в несколько раз меньшей биологической активностью, чем исходные соединения.



Другим ферментом, инактивирующим норадреналин и адреналин, является аминоксидаза, подвергаящая их, как и многие другие моноамины, оксидативному дезаминированию. Под ее влиянием норадреналин и адреналин превращаются в 3,4-диоксиминдальный альдегид, а последний под влиянием альдегидоксидазы быстро превращается в 3,4-диоксиминдальную кислоту.

Образовавшаяся 3,4-диоксиминдальная кислота, как и другие соединения, содержащие пирокатехиновое кольцо, подвер-

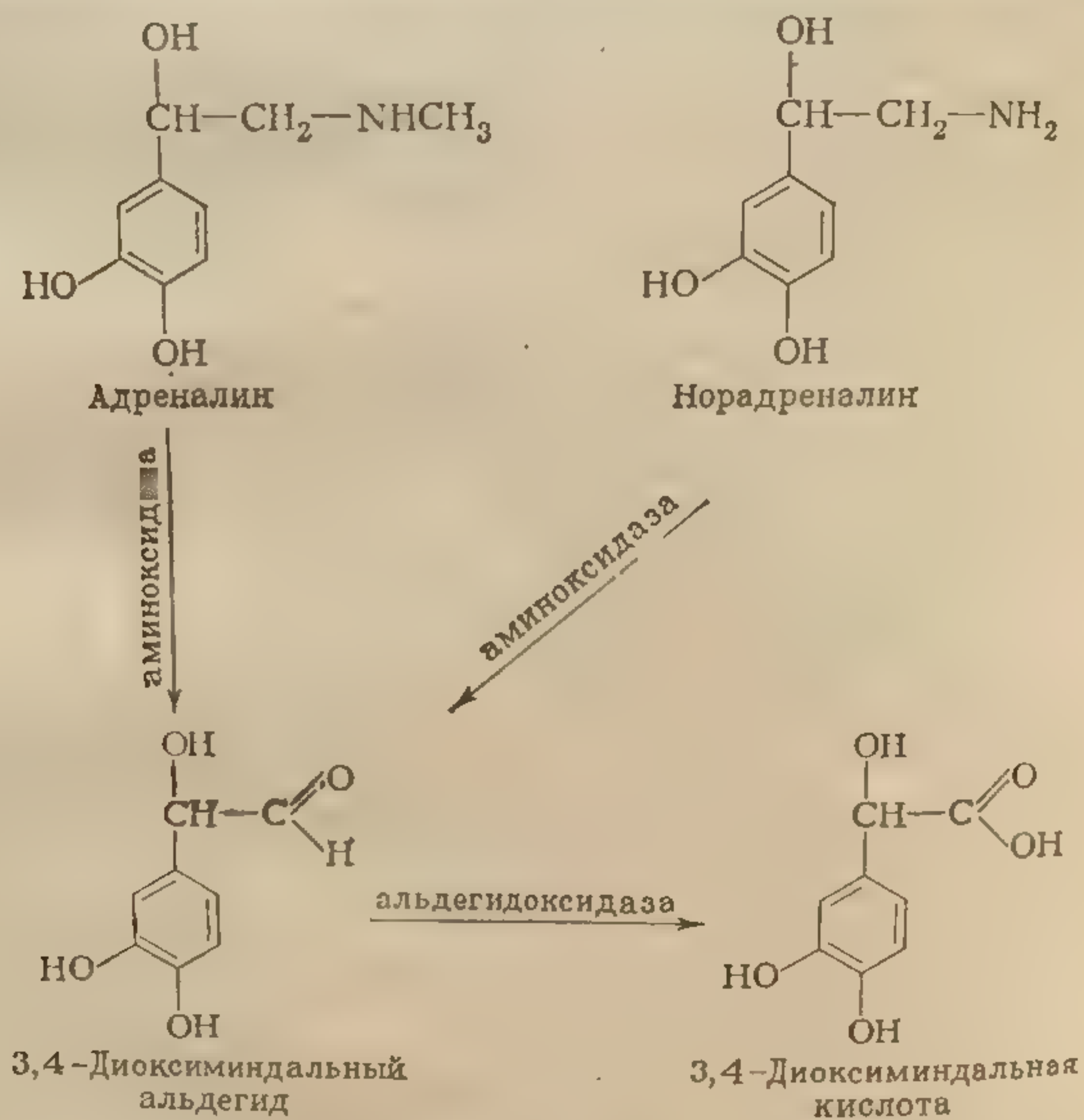


Схема 13. Конечное превращение норадреналина и адреналина.

гается метилированию под влиянием катехол-О-метилтрансферазы, превращаясь в 3-метокси-4-оксиминдальную кислоту (схема 13).

Таким образом, основными конечными продуктами ферментативного превращения норадреналина и адреналина являются метоксипроизводные: норметанефрин, метанефрин и 3-метокси-4-оксиминдальная кислота, которые и выделяются с мочой.

Два главных фермента, инактивирующих катехоламины, находятся в различных тканях организма. Особенно богата ими печень. Имеются данные о сосредоточении аминоксидазы в митохондриях аксоплазмы симпатических нервных окончаний. Считается, что основным субстратом для действия аминоксида-

зы является свободный норадреналин, находящийся в аксоплазме симпатических волокон, и физиологическая роль этого фермента состоит в контроле концентрации норадреналина в аксоплазме. Субстратом же для действия КОМТ является главным образом норадреналин, выделяющийся в синаптическую щель, и адреналин и норадреналин, поступающие в кровь из надпочечника или введенные извне.

Открытие ферментов, принимающих участие в инактивации норадреналина и адреналина, — катехол-О-метилтрансферазы и аминоксидазы — побудило искать вещества, обладающие способностью тормозить их активность. Такие вещества в настоящее время известны. Одним из веществ, угнетающих катехол-О-метилтрансферазу, является пирогаллол. Угнетающим действием на активность аминоксидазы обладают ипразид и некоторые другие вещества, объединяемые под одним общим названием «антимао». Однако как пирогаллол, так и ипразид мало влияют на продолжительность действия извне введенных катехоламинов и на продолжительность и силу эффектов, вызванных раздражением симпатических нервов.

Процесс ферментативной инактивации норадреналина и адреналина происходит сравнительно медленно. Между тем, введенные внутривенно, они быстро исчезают из циркулирующей крови. Скорость их исчезновения из крови не изменяется под влиянием пирогаллола и ипразида. Это заставляет думать, что катехоламины подвергаются иной инактивации, помимо ферментативной. Можно предполагать, что они инактивируются путем связывания в тканях.

Опыты с введением меченого норадреналина и адреналина, а также с перфузией их через изолированные органы показали, что они действительно захватываются тканями и обнаруживаются в окончаниях симпатических нервов.

Полученные факты положили основание представлению о способности симпатических нервных окончаний не только выделять норадреналин-медиатор, но и «обратно» его захватывать. Этот процесс, носящий название «обратного захвата» (reuptake), подробно изучался многими исследователями [Iversen L., 1967; Anden N. и др., 1969].

Изучение судьбы норадреналина, подвергнутого захвату нервными окончаниями, показало, что он может вновь выделяться из нервных окончаний под влиянием эфферентных импульсов и служить в качестве медиатора. Этот факт указывает на физиологическую роль обратного захвата катехоламинов, которая, очевидно, состоит не только в их временной инактивации, но и служит для дальнейшего использования «захваченного норадреналина» в качестве медиатора, наряду с вновь синтезируемым норадреналином. Таким образом, сложилось представление, что излишек норадреналина-медиатора, выделенного в синаптическую щель, так же как и не подвергшийся ферментативной

инактивации экзогенный норадреналин, подвергается обратному захвату. Согласно этому представлению, обратный захват норадреналина и отложение его в нервных окончаниях обеспечивают в них постоянный уровень медиатора. При этом, что особенно подчеркивал L. Iversen, для поддержания этого уровня имеют значение как обратный захват норадреналина, так и хранение его в нервных окончаниях. Как нарушение захвата, так и нарушение процесса хранения могут привести к снижению запасов норадреналина в нервных окончаниях и вызвать нарушение передачи симпатических импульсов. Как было сказано выше, характерной особенностью резерпина является нарушение способности симпатических волокон и их окончаний удерживать норадреналин. Благодаря этому резерпин вызывает опустошение запасов норадреналина и широко применяется с этой целью в экспериментах.

Ряд веществ способен задерживать захват норадреналина нервными окончаниями. Типичным представителем такого рода веществ является кокаин. Было показано, что кокаин задерживает обратный захват норадреналина и адреналина и потому большее количество их взаимодействует с постсинаптическими рецепторами и вызывает более сильную реакцию. Такова же предполагаемая главная причина сенсibilизации постсинаптических адренорецепторов после дегенерации симпатических нервных окончаний. После их перерождения нарушается обратный захват, вследствие чего в области рецепторов сосредоточивается большая концентрация введенных в кровь катехоламинов. Понятно, что после дегенерации симпатических нервных окончаний кокаин не может понизить захват (таковой не происходит) и поэтому дальнейшая сенсibilизация кокаином денервированной ткани не наблюдается. Задержка кокаином обратного захвата катехоламинов симпатическими нервными окончаниями показана как на целых животных, так и на изолированных органах.

Одним из показателей действия фармакологических агентов на обратный захват норадреналина-медиатора симпатическими окончаниями является его количество, обнаруживаемое в оттекающей от органа крови или питательной жидкости во время раздражения симпатических нервов, иннервирующих орган. Если при воздействии испытуемого вещества этот отток «избыточного» норадреналина (overflow) увеличивается, считается, что вещество уменьшает обратный захват. Подобные опыты чаще всего ставят на селезенке кошки, а также на кишке кошки или на сердце кролика. Кокаин вызывает значительное увеличение «избыточного оттока» норадреналина-медиатора. Ряд других веществ также оказывает угнетающее действие на обратный захват норадреналина. К таким веществам относится антидепрессант (производное иминодибензила) имипрамин (имизин). Также весьма эффективны в этом отношении некоторые блока-

торы α -адренорецепторов. Наиболее активным из них является феноксимбензамин; такой же способностью задерживать обратный захват катехоламинов обладает препарат эрготоксин — гиндергин. Способность задерживать обратный захват описана и у β -блокаторов, в частности у дихлоризопротеренола (DCI) и у пронеталола. Под влиянием всех этих адреноблокаторов повышается выход норадреналина в циркулирующую кровь при возбуждении симпатических нервов («избыточный отток»). Это повышение может быть результатом не только задержки обратного захвата, но и блокады адренорецепторов, препятствующей связыванию ими норадреналина. Однако постсинаптическими адренорецепторами связывается сравнительно малая часть выходящего в синаптическую щель медиатора, и потому блокирование их не может вызвать значительного увеличения «избыточного оттока» норадреналина.

Следовательно, как α -, так и β -адренолитики имеют двустороннее действие: с одной стороны, они блокируют постсинаптические рецепторы, с другой — действуют на пресинаптические нервные окончания, препятствуя обратному захвату ими норадреналина.

Задержку обратного захвата норадреналина вызывают также симпатомиметические вещества непрямого действия (тирамин, эфедрин и фенамин), действие которых заключается в вытеснении запасов норадреналина из нервных окончаний.

В заключение главы о норадреналине-медиаторе поучительно сопоставить его свойства как медиатора со свойствами другого передатчика нервных импульсов — ацетилхолина. Основное отличие между ними заключается в путях и скорости их инактивации. Ацетилхолин с молниеносной быстротой омыляется ацетилхолинэстеразой. Норадреналин имеет несколько путей ферментативной инактивации, но все они, в том числе с участием катехол-О-метилтрансферазы и аминоксидазы, протекают несравненно медленнее, чем омыление ацетилхолина. Поэтому норадреналин отличается от ацетилхолина значительно большей стойкостью в организме. В связи с этим большое значение для его инактивации имеет его захват адренергическими нервными окончаниями. Такому захвату подвергается как избыток медиатора, выделившегося в синаптическую щель, так и норадреналин, циркулирующий в крови.

Другими существенными различиями между норадреналином и ацетилхолином являются путь и источники их ресинтеза. В то время как ресинтез ацетилхолина под влиянием холинацетилтрансферазы происходит в один этап непосредственно из продуктов распада, ресинтез норадреналина происходит не из продуктов его инактивации, а, так сказать, заново из аминокислот, служащих его прекурсорами. Процесс этот многоэтапен, протекает медленнее, чем ресинтез ацетилхолина, и для его реализации необходим достаточный запас прекурсоров.

Существенные отличия в путях и скорости инактивации норадреналина и ацетилхолина определяют различия в фармакологии адренергических и холинергических синапсов.

Возможность вмешиваться в характерные для норадреналина пути его инактивации и ресинтеза определяет особенность фармакологии адренергической медиации. Сюда относится возможность образования ложных медиаторов путем введения конкурентных антагонистов прекурзоров норадреналина (α -метилдофа и др.), возможность воздействия на обратный захват и хранение захваченного нервными окончаниями норадреналина (симпатомиметики непрямого действия, кокаин, резерпин и пресинаптические симпатолитики).

Для фармакологии холинергической передачи характерной особенностью является возможность значительно задерживать распад ацетилхолина-медиатора путем воздействия антихолинэстеразными веществами на ацетилхолинэстеразу, которая обеспечивает единственный путь его химической инактивации.

Имеются также существенные отличия между холинорецепторами и адренорецепторами и отличительные особенности процессов их взаимодействия с соответствующими медиаторами. Есть все основания полагать, что взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами происходит на наружной поверхности клеточной мембраны. Считается, что в результате этого взаимодействия происходит изменение конформации макромолекулы рецептора, вследствие чего повышается проницаемость мембраны для катионов и наступает деполяризация.

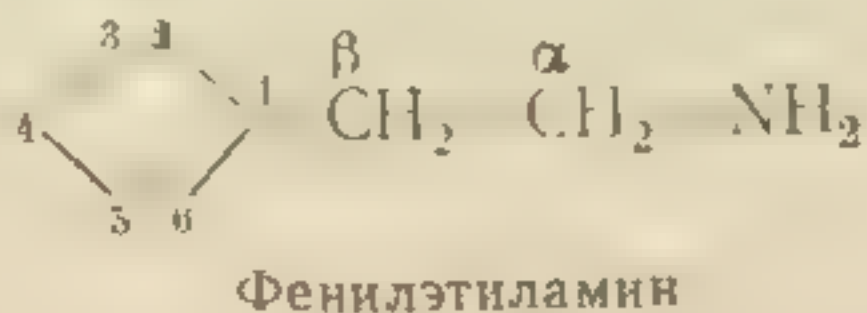
Согласно существующим представлениям, деполяризация или гиперполяризация иннервированной клетки, происходящая при воздействии на нее норадреналина, вызывается не прямым действием медиатора на наружную мембрану клетки, а является результатом его влияния на обменные процессы, вследствие взаимодействия медиатора с некоторыми ферментными системами, являющимися, собственно говоря, адренорецепторами. Эти ферментные системы находятся, по-видимому, не на поверхности наружной мембраны, а расположены в более глубоких слоях. Доказательством различного по глубине расположения холино- и адренорецепторов является различное влияние на них солей четвертичных аммонийных оснований. В то время как сам ацетилхолин и его наиболее мощные агонисты и антагонисты малорастворимы в липоидах, будучи четвертичными аммонийными основаниями, норадреналин, адреналин и их агонисты представляют собой первичные или вторичные амины, способные проникать через липидные слои. Превращение их в четвертичные аммонийные основания значительно уменьшает их адренергическую активность.

Очевидно, это различие объясняется тем, что холинорецепторы расположены на поверхности клетки, а адренорецепторы — в более глубоких ее слоях.

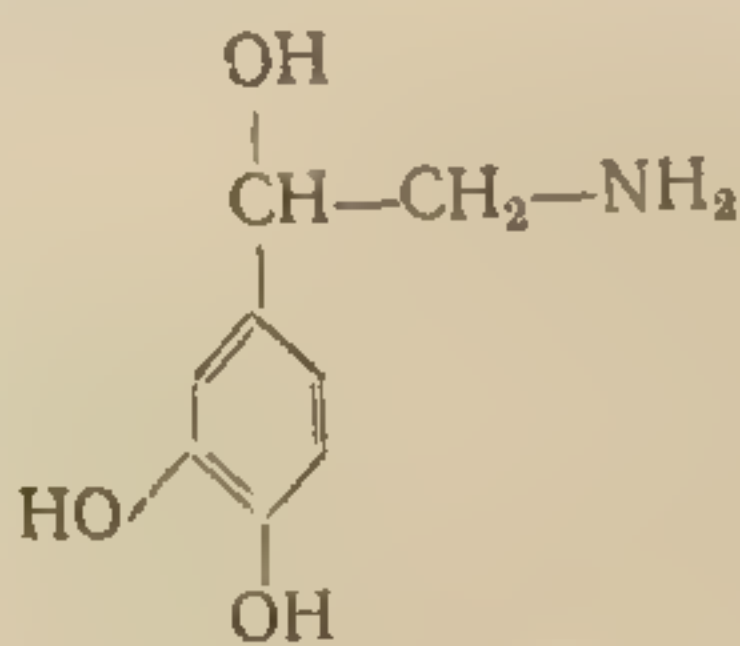
АДРЕНОМИМЕТИКИ

Связь между строением и действием адреномиметиков и их классификация

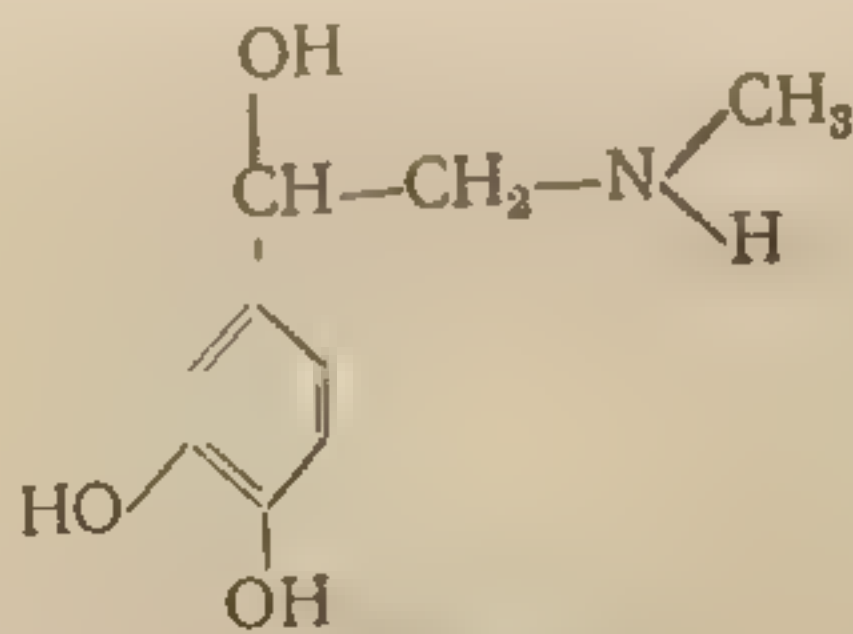
Адреномиметики являются производными общего их родоначальника фенилэтиламина.



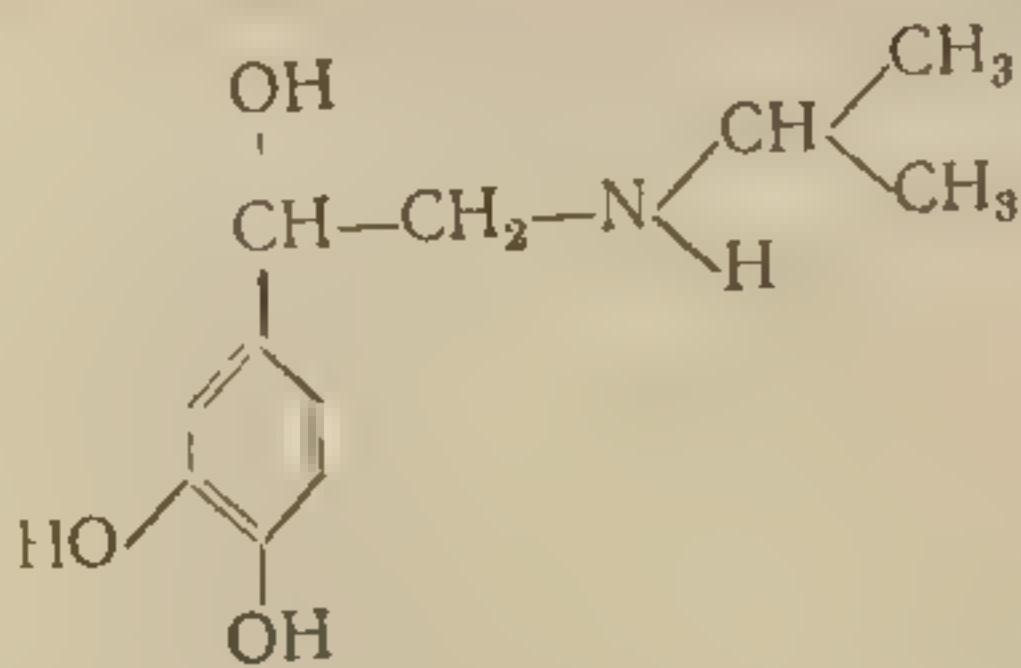
У норадреналина, адреналина и изадрина к фенильному кольцу фенилэтиламина в положении 3 и 4 присоединены два гидроксила, характерные для пирокатехина, и потому эти симпатомиметики относятся к катехоламинам (пирокатехин по английской номенклатуре называется катехолом). Норадреналин, адреналин, изадрин и некоторые другие симпатомиметические катехоламины, кроме гидроксильных при ароматическом кольце, имеют гидроксил и в боковой цепочке в β-положении по отношению к аминному азоту. Норадреналин, адреналин и изадрин отличаются друг от друга радикалами, присоединенными к аминогруппе: аминогруппа норадреналина свободна от радикалов, у адреналина она несет метильную группу, у изадрина — изопропильную.



Норадреналин



Адреналин



Изадрин

Сила и характер действия симпатомиметических аминов определяются следующими особенностями их структуры, кото-

Большинство симпатомиметических веществ, не являющихся катехоламинами, т. е. не содержащих в ароматическом кольце двух смежных гидроксильных групп, обладают, наряду с прямым действием на постсинаптические адренорецепторы, и непрямым, т. е. пресинаптическим симпатомиметическим действием. У некоторых из них, например у тирамина (см. формулу), прямое действие на рецепторы практически отсутствует, и их симпатомиметическое действие объясняется способностью вытеснять норадреналин-медиатор из нервных окончаний. Тирамин имеет гидроксил в 4-м положении ароматического кольца; это положение в отличие от положения 3 недостаточно для сродства с адренорецепторами, обеспечивающими прямое симпатомиметическое действие.



Тирамин

Все симпатомиметические амины, не содержащие пирокатехиновой группировки, обладают сравнительно большей стойкостью в организме, так как они не подвергаются инактивирующему действию катехол-О-метилтрансферазы. Поэтому они отличаются более длительным действием, чем катехоламины, и активны при приеме внутрь.

Немалое значение для симпатомиметической активности амина имеет структура боковой цепочки. Прежде всего имеет значение длина этой цепочки. Наиболее эффективны соединения, у которых между ароматическим кольцом и аминогруппой расположены два углеродных атома. Наличие гидроксильной группы у углерода цепочки в β -положении усиливает сродство как к α -, так и к β -рецепторам.

Присоединение метильного радикала к углероду цепочки в α -положении мало отражается на сродстве к адренорецепторам, но существенно изменяет стойкость вещества в организме, так как амины подобной структуры, как, например, эфедрин и фенамин, не подвергаются дезаминированию под влиянием аминоксидазы. Стойкость вещества и длительность действия особо значительно повышаются при введении метильного радикала в α -положении, если дезаминирование является для данного вещества основным путем инактивации. К таким веществам относятся как раз фенамин и эфедрин, лишенные гидроксильных групп в ароматическом кольце и потому не подвергающиеся воздействию катехол-О-метилтрансферазы. Наоборот, катехоламины, как, например, норадреналин и адреналин, легко инактивируемые этим ферментом, не приобретают стойкости в результате присоедине-

ния метильной группы в α -положении. Замещение водорода при углеродах в α - или β -положении вызывает асимметрию этих углеродов, благодаря чему создается возможность стереоизомерии. Из стереоизомеров, содержащих гидроксил в β -положении, значительно более активным оказывается l-изомер. Так, естественные l-норадреналин и l-адреналин в 10—20 раз активнее, чем их синтетические l, d-изомеры.

При присоединении же метильной группы в α -положении у структур, обладающих центральным действием, это последнее сильнее выражено у d-изомеров. Так, d-изомер фенамина обладает более сильным центральным действием, чем фенамин, являющийся рацематом.

Большое значение для симпатомиметического действия имеет замещение водорода при аминном азоте.

Присоединение метильного радикала к азоту норадреналина превращает этот первичный амин в адреналин, являющийся вторичным амином. При этом симпатомиметическая активность усиливается как в отношении α -, так и особенно в отношении β -рецепторов.

Присоединение к азоту второго метильного радикала, т. е. превращение вторичного амина в третичный, ослабляет симпатомиметическое действие: N-метиладреналин, так называемый метадрин, оказывает в 25 раз более слабый гипертензивный эффект, чем адреналин. Присоединение к азоту еще одного метильного радикала и превращение соединения в соль четвертичного амина еще значительно уменьшают симпатомиметическое действие: прессорное действие становится в 200 раз меньшим, чем у адреналина, и соединение приобретает никотиноподобные свойства.

Очень существенно влияют на характер симпатомиметического действия размеры присоединяемого к азоту радикала. Чем крупнее радикал, заменяющий метильную группу адреналина, тем слабее α -адреномиметическое действие. Напротив, β -адреномиметическое действие при этом возрастает, достигая максимума при присоединении изопропильного радикала. Дальнейшее увеличение присоединяемого радикала ведет к ослаблению также и β -адреномиметического действия.

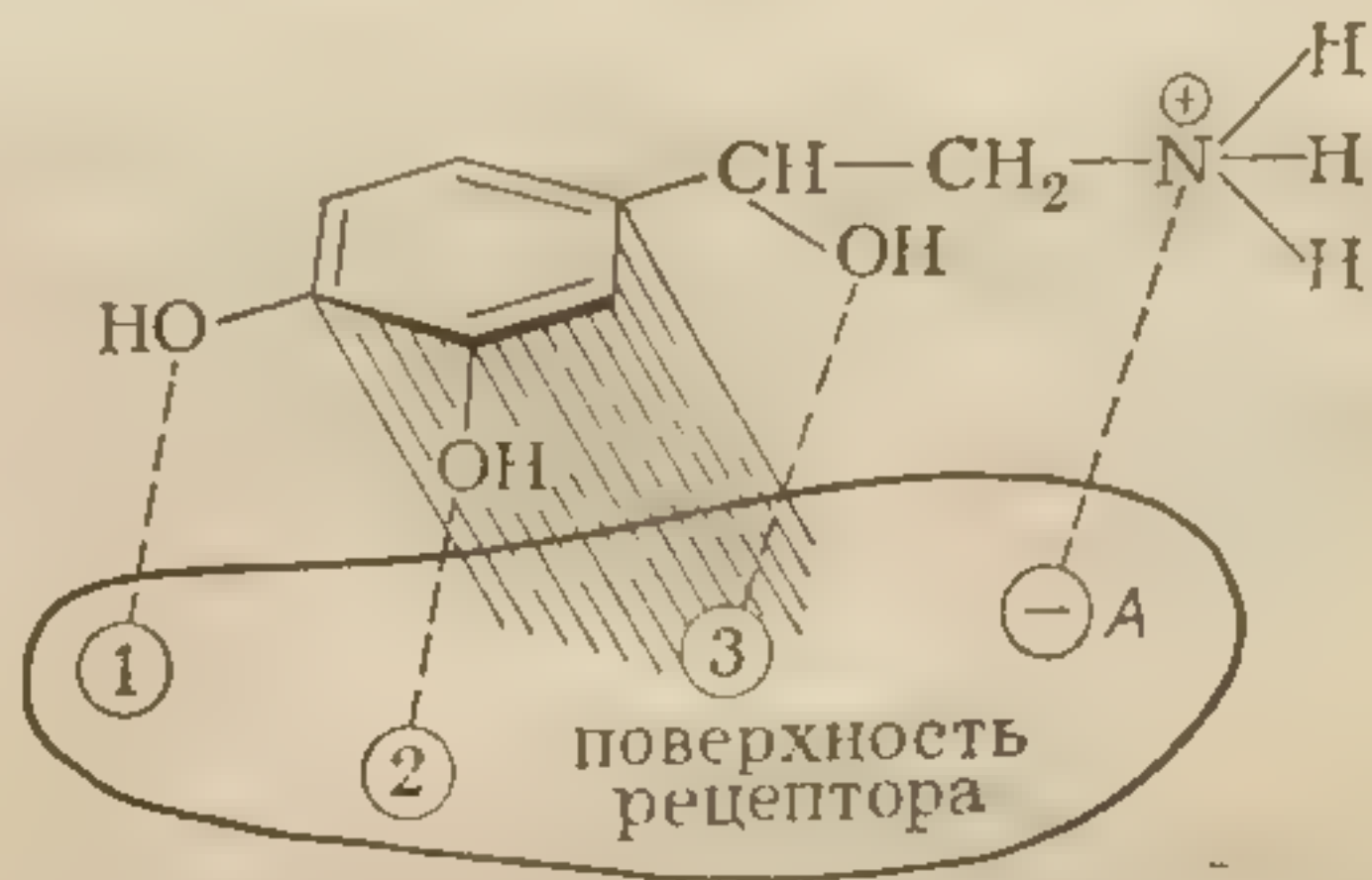
Наличие радикалов у азота имеет значение для действия симпатомиметиков на тканевой обмен. Влияние на гликолиз, как правило, соответствует действию данного симпатомиметика на β -рецепторы. При воздействии на большинство видов животных оно сильнее всего выражено у изадрина. Однако по действию на углеводный обмен человека на первом месте стоит адреналин. На уровень в крови неэстерифицированных жирных кислот норадреналин, адреналин и изадрин действуют приблизительно в одинаковой степени. По-видимому, возбуждение как α -, так и β -адренорецепторов оказывает равное влияние на липидный обмен.

На основании строения норадреналина и учитывая изменения его активности при изменении структуры, могут быть сделаны предположения о том, какие части его молекулы имеют решающее значение для реакции его с рецептором. Вместе с этими предположениями может быть построена гипотеза о расположении активных центров рецептора, принимающих участие в реакции с медиатором.

Как у норадреналина, так и у всех его агонистов имеется аминогруппа, соединенная с ароматическим кольцом цепочкой в два углеродных атома. Следует полагать, что азот аминогруппы электростатическими силами притягивается к отрицательно заряженному центру рецептора, а ароматическое кольцо с соответствующими гидрофобными участками поверхности рецептора образует связи Ван-дер-Ваальса. Кроме этих двух групп, во взаимодействии норадреналина с рецептором несомненно участвуют имеющиеся в его молекуле гидроксилы.

Схема 14. Гипотетическая схема связи норадреналина с рецептором.

А — анионный центр; 1, 2, 3 — пункты образования водородных связей. Заштрихована область образования связей Ван-дер-Ваальса.



Наличие алкогольного гидроксила в β -положении боковой цепочки является непременным условием для сильного адреномиметического действия. Следует думать, что он образует с соответствующим пунктом рецептора водородную связь. Присутствие этого гидроксила создает асимметричность углеродного атома, к которому он прикреплен и благодаря чему возможны два стереоизомера. Такие стереоизомеры известны для норадреналина, адреналина и изадрина, причем во всех случаях левовращающая форма значительно активнее правой. Следовательно, имеется соответствующее пространственное расположение активных центров рецептора. Для активности адреномиметиков не меньшее значение имеют фенольные гидроксилы в положениях 3 и 4 ароматического кольца. Смежное их положение дает возможность образовывать хелатную связь, захватывающую какой-то металлический ион молекулы рецептора. Возможно также, что эти гидроксилы образуют с рецепторами водородные связи (схема 14).

Все эти связи имеют значение для реакции медиатора как с α -, так и с β -рецепторами, однако роль их в том и другом случае неодинакова

Решающее значение для реакции с α -адренорецепторами имеет азот аминогруппы, так как экранирование прикрепленным к нему громоздким радикалом сводит до минимума действие на α -рецепторы.

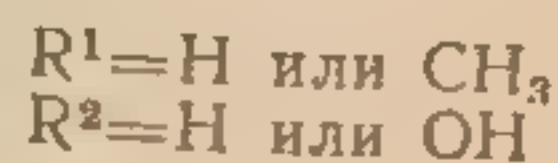
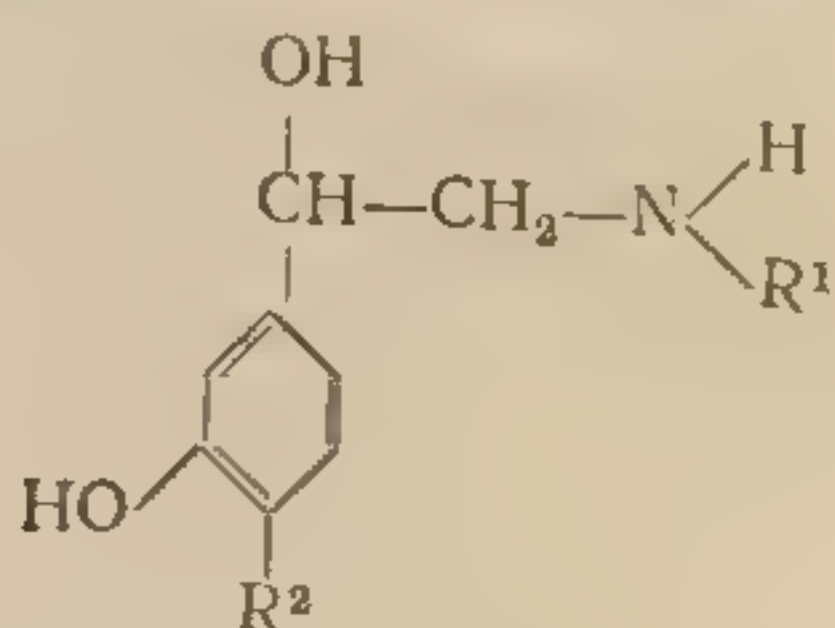
Для реакции с β -рецепторами особо важное значение имеет наличие двух смежных радикалов у ароматического кольца, так как отсутствие одного из них лишает молекулу сродства к β -рецептору.

Структура адреналина обеспечивает ему сродство как к α -, так и к β -рецепторам. Но уже небольшие структурные изменения могут обеспечить соединению преимущественное влияние на α -или β -рецепторы, т. е. преимущественное α - или β -адреномиметическое действие. Так, норадреналин мало уступает адреналину по α -адреномиметическому действию, но раз в 100 слабее адреналина действует на β -рецепторы, обладая, таким образом, преимущественным α -адреномиметическим действием.

Наоборот, изадрин, у которого метильный радикал при азоте адреналина заменен на изопропильный, по своему возбуждающему эффекту на β -рецепторы раза в два превосходит адреналин, но в 100 раз слабее его по действию на α -рецепторы. Таким образом, изадрин по праву может называться адреномиметиком с преимущественным β -адреномиметическим действием. Исходя из структуры адреналина, было синтезировано большое количество адреномиметических средств, среди которых имеются вещества как с преимущественным α -адреномиметическим действием, так и с преимущественным β -адреномиметическим действием.

Для проявления α -адреномиметического действия аминный азот должен иметь возможность образовывать достаточно близкую связь с анионным центром адренорецептора. Поэтому водороды аминогруппы α -адреномиметика должны остаться незамещенными или один из них замещен лишь метильной группой. Кроме того, для реакции с α -рецептором необходимо наличие алкогольного гидроксила в β -положении боковой цепочки и фенольного гидроксила в положении 3 ароматического кольца. Второй гидроксил ароматического кольца усиливает сродство к α -рецептору, но наличие его не является обязательным.

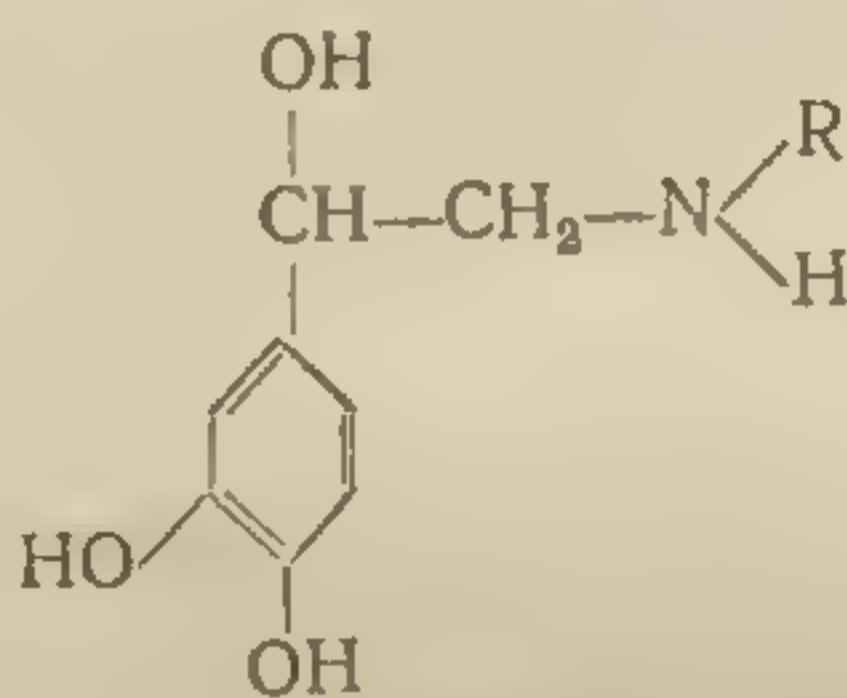
Общая формула для веществ, обладающих α -адреномиметической активностью, представлена ниже:



Для реакции с β -рецепторами необходимо наличие при ароматическом кольце не одного, а двух гидроксильных групп (у наиболее активных веществ в положении 3 и 4). Сродство к β -рецепторам сохраняется, если эти гидроксильные группы заменены другими группами, способными образовывать хелатные или водородные связи. Для реакции с β -рецепторами необходим также гидроксил в β -положении боковой цепочки. Очень большое влияние на сродство к β -рецептору имеет замещение водорода у азота углеводородными радикалами. β -адреномиметическое действие практически отсутствует при отсутствии радикала у азота. Оно появляется при замещении одного из водородов у азота метильной группой и усиливается при замене ее на этильную, пропильную, изопропильную или бутильную, причем усиление β -адреномиметического действия идет параллельно увеличению «громоздкости» радикала вплоть до бутильного.

Весьма возможно, что для реакции с β -рецептором, кроме электростатической связи с анионом, необходимо образование рядом с ним связи Ван-дер-Ваальса за счет гидрофобного радикала.

Общая формула веществ, обладающих β -адреномиметической активностью:



$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9$, а также некоторые алкилаллильные радикалы.

Для того чтобы преобладало α -адреномиметическое действие, нужно, чтобы молекула имела черты строения, необходимые для сродства к α -рецептору, и была лишена особенностей, необходимых для реакции с β -рецептором.

Так, преимущественное действие норадреналина на α -рецепторы обусловлено тем, что у него нет радикала в аминогруппе, обеспечивающего достаточную связь с β -рецептором.

Преобладающее α -адреномиметическое действие оказывает также мезатон (см. формулу на стр. 170). Его молекула содержит метильную группу у азота, но для реакции с β -рецептором у нее недостает второго гидроксильного у ароматического кольца.

Преимущественным действием на β -рецепторы обладают адреномиметики, структурные черты которых обеспечивают сродство к β -рецепторам, но препятствуют реакции с α -рецепторами. Таким препятствием служит наличие при азоте громоздкого радикала. Поэтому катехоламины, имеющие подобно изадрина при азоте громоздкий радикал, обладают преимущественным β -адреномиметическим действием.

Адреналин, норадреналин, изадрин и ближайшие к ним по структуре вещества действуют непосредственно на адренорецепторы и потому объединяются в общую группу адреномиметиков прямого действия.

Имеется и другая группа адреномиметиков, действие которых зависит не от непосредственного воздействия на постсинаптические адренорецепторы, а объясняется их способностью вытеснять в синаптическую щель норадреналин из пресинаптических образований. Подобные вещества называются адреномиметиками непрямого действия. Структура адреномиметиков непрямого действия более удалена от норадреналина, вследствие чего они не обладают достаточным сродством к рецепторам, но все же у них есть достаточная химическая близость к норадреналину, чтобы, подобно тому как проникает медиатор при его «обратном захвате», внедряться в адренергические нервные окончания и при должной концентрации вещества вытеснять оттуда в синаптическую щель норадреналин, который и воздействует на рецепторы.

Из этой группы веществ прежде всего следует отметить тирамин. К этой же группе адреномиметиков непрямого действия относятся фенамин и эфедрин. У всех этих веществ отсутствуют некоторые функциональные группы, необходимые для достаточного сродства к рецептору: у тирамина отсутствуют гидроксилы в β -положении боковой цепочки и в положении 3 ароматического кольца. У эфедрина отсутствуют оба фенильных гидроксила, молекула фенамина вовсе лишена гидроксильных групп. Однако общая конфигурация их молекул сходна с конфигурацией молекулы норадреналина, так как они имеют ароматическое кольцо и аминогруппу, отстоящую от кольца на два углеродных атома.

Так как механизм действия этих веществ заключается в воздействии на пресинаптические запасы норадреналина, адреномиметики непрямого действия могут также называться пресинаптическими.

Следует оговориться, что приведенная классификация адреномиметиков не является абсолютной. Многие из адреномиметиков воздействуют как на α -, так и на β -рецепторы, некоторые обладают как прямым, так и непрямым действием. Правильнее говорить не об избирательном, а лишь о преимущественном действии адреномиметиков, соответственно принадлежности их к той или иной группе.

Адреналин

Адреналин действует как на α -, так и на β -адренорецепторы, причем на малые его концентрации реагируют преимущественно β -рецепторы.

Положительное хронотропное действие адреномиметиков на сердце зависит от их воздействия на β -рецепторы, и потому

у адреналина это действие сильно выражено. Особенно проявляется оно в опытах с действием адреналина на изолированное сердце, когда устранены все рефлекторные влияния.

Растворы адреналина 10^{-6} — 10^{-7} моль/л вызывают сильнейшее учащение и усиление сокращений изолированного сердца кошки или кролика. Возбуждающее действие адреналина на изолированных сердцах лабораторных животных проявляется и в тех случаях, когда сердце уже перестало биться вследствие отравления или истощения. На этом основании адреналин применяется как крайнее средство для восстановления деятельности сердца в случаях клинической смерти, во время наркоза, удушения и отравлений. При этом рекомендуется инъецировать раствор адреналина непосредственно в стенку левого желудочка сердца. Можно рассчитывать на благоприятный эффект адреналина лишь в том случае, когда остановка деятельности сердца не сопровождается фибрилляцией желудочков, так как сам адреналин усиливает фибрилляцию и может ее вызвать, особенно при хлороформном наркозе.

В стенках сосудов имеются оба вида адренорецепторов — α и β . Возбуждение первых вызывает сужение, вторых — расширение сосудов. Наличие и превалирование α -рецепторов характерно для сосудов кожи и сосудов брюшной области.

Сосуды скелетных мышц, легких и мозга имеют как α -, так и β -рецепторы при некотором преобладании последних. В опытах на изолированных органах адреналин вызывает сильное сужение сосудов кожи и сосудов брюшных органов (область чревного нерва) и лишь слабо суживает или даже расширяет сосуды мышц, легких и мозга.

Лучшим объектом для изучения прямого действия на сосуды кожи является изолированное ухо кролика по Н. П. Кравкову. Раствор Рингера — Локка, содержащий адреналин в концентрации 10^{-7} — 10^{-8} моль/л, вызывает значительное сужение сосудов изолированного уха. Соответствующим методом для изучения прямого действия на сосуды кожи человека является разработанный нами по предложению Н. П. Кравкова метод изолированных пальцев. При этом могут быть изолированы пальцы от ампутированных конечностей, а также и взятые от трупов в первые часы после смерти [Аничков С. В., 1922].

При перфузии фармакологических веществ через сосуды изолированного уха или пальца наблюдаемый эффект зависит от влияния этих агентов на стенки артерий, артериол и капилляров, а также на просвет вен. Для изучения прямого действия веществ на стенку артерии уха Н. П. Кравков (1916) предложил методику, согласно которой канюля, приводящая питательную жидкость, вставляется, как обычно, в артерию уха у его основания, конец же уха отрезается, и из конца перерезанной при этом артерии вытекает перфузионная жидкость, проходящая, таким образом, только через артерию и ее крупные ветви.

При такой препаровке на скорость протекания жидкости влияют лишь колебания просвета артерий, не сглаженные сопротивлением прекапилляров и капилляров.

Опыты, выполненные по этой методике, показали, что адреналин (10^{-7} моль/л) вызывает ритмические колебания тонуса артерий изолированного уха. Такой же результат был получен нами на сосудах изолированного пальца человека [Аничков С. В., 1922]. Как и в опытах на ухе, кончик пальца отсекается, и из перерезанных артериальных веток вытекает перфузионная жидкость, не проходя через капиллярную сеть. Раствор адреналина в концентрации $0,5 \cdot 10^{-7}$ моль/л вызывал на таком препарате ритмические сокращения артерий (рис. 4). В условиях целого организма таких колебаний артериального тонуса под влиянием адреналина не наблюдается, по-видимому, вследствие регулирующего действия сосудодвигательных нервов.

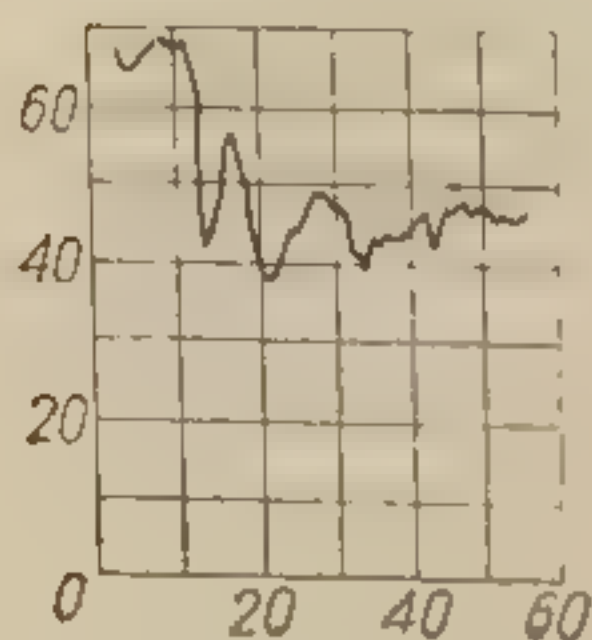


Рис. 4. Ритмические сокращения артерий изолированного пальца человека при пропускании раствора адреналина в концентрации $0,5 \cdot 10^{-7}$ моль/л.

По вертикали — число капель, по горизонтали — время в мин.

Как показали наши уже давно поставленные опыты [Лихачев А. А. и Аничков С. В., 1934], ритмические волнообразные изменения тонуса изолированного отрезка кишки могут быть вызваны одновременным воздействием на него адреналина, оказывающего расслабление, и какого-либо холинергического вещества, вызывающего спазм кишечника (ацетилхолина, физостигмина или пилокарпина).

Результаты этих опытов показывают, что при одновременном возбуждении противоположно действующих рецепторов происходит не взаимная нейтрализация их действия, а ритмическая смена преобладания влияния холинорецепторов (усиление) и адренорецепторов (торможение) на тонус кишечных мышц. Когда была обнаружена способность адреналина вызывать ритмические изменения тонуса артерий, не существовало еще представления об α - и β -адренорецепторах, противоположно действующих на сосуды. В свете этих современных представлений можно предполагать, что подобно тому, как это наблюдается на кишке, ритмические изменения тонуса артерий вызываются одновременным возбуждением противоположно действующих рецепторов. Такой механизм возникновения ритмических сокращений тем более вероятен, что адреналин обладает способностью возбуждать в равной степени как α -, так и β -рецепторы. Для проверки этого предположения нами были поставлены опы-

ты на ушах кролика с отрезанными концами (метод Кравкова — Соловейчика)

Контрольные опыты с пропусканием одного адреналина в концентрации 10^{-7} моль/л показали, что во всех 6 опытах адреналин вызывал ритмические колебания тонуса и соответственно изменения в скорости протекания перфузионной жидкости с длительностью периодов в 8—10 мин.

В части опытов в тот момент, когда ритмические колебания тонуса артерий, вызванные адреналином, были вполне выражены, к раствору адреналина, пропускаемого через сосуды, прибавлялся β -адреноблокатор пропранолол (рис. 5) в концентрации 10^{-5} моль/л, который

прекращал колебания тонуса артерий. Этот результат совместного действия адреналина с β -блокатором показывает, что возбуждения одних α -рецепторов недостаточно, чтобы вызвать ритмические колебания артериального тонуса, и что для их возникновения необходимо одновременное возбуждение α - и β -рецепторов. Для подтверждения этого вывода нами были поставлены опыты с совместным воздействием на артерии уха норадреналина и изадрина. α -Адреномиметик норадреналин (10^{-7} моль/л), про-

пускаемый через артерию уха, во всех опытах вызывал лишь незначительные колебания тонуса, но при прибавлении к раствору норадреналина β -адреномиметика изадрина (10^{-5} моль/л) появлялись колебания тонуса, сходные с теми, которые наблюдаются при пропускании через артерии адреналина (см. рис. 5). Таким образом, результаты опытов с воздействием одного норадреналина, возбуждающего преимущественно α -адренорецепторы и его комбинации с изадринном, когда возбуждаются как α -, так и β -рецепторы, также показывают, что ритмические колебания тонуса артерий возникают при одновременном возбуждении обоих видов сосудистых адренорецепторов.

Весьма вероятно, что ритмические колебания тонуса других гладких мышц, так же как мышц кишечника и сосудов, вызываются одновременным возбуждением противоположно действующих рецепторов.

Особенностью действия адреналина на сосуды изолированных органов является также изменение чувствительности адре-

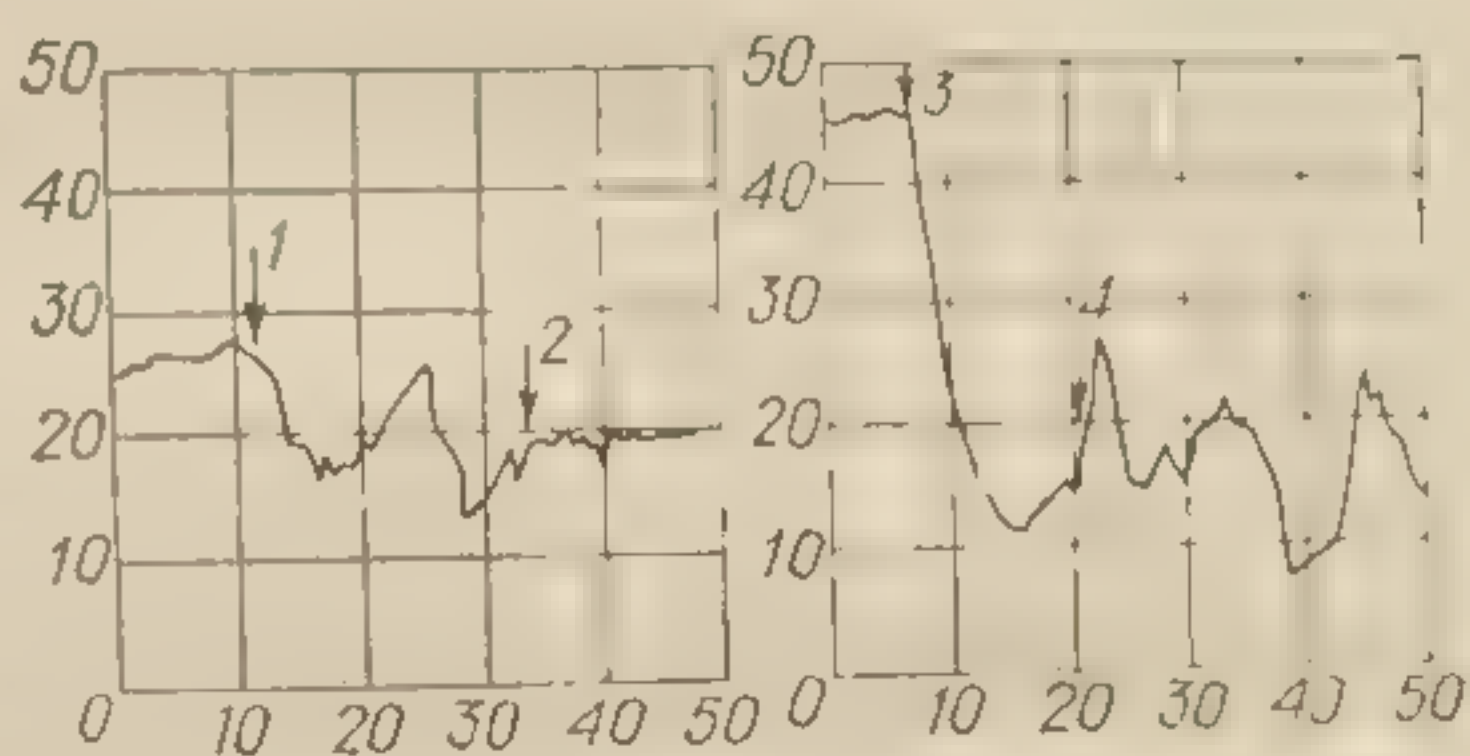


Рис. 5. Ритмические сокращения артерий изолированного уха кролика

1 — перфузия раствором адреналина в концентрации 10^{-7} моль/л (появление сокращений); 2 — прибавление к адреналину раствора пропранолола в концентрации 10^{-4} моль/л (прекращение сокращений); 3 — перфузия раствором норадреналина (10^{-7} моль/л); 4 — прибавление к норадреналину раствора изадрина (10^{-5} моль/л) (появление сокращений); по вертикали — число капель, по горизонтали — время в мин

норецепторов к повторному действию адреналина, обнаруженное М. П. Николаевым (1925). Согласно его опытам, при повторном пропускании через сосуды изолированного уха малых концентраций адреналина эффект каждого последующего пропускания несколько выше предыдущего. Такое же повышение чувствительности наблюдается вслед за однократным воздействием большой концентрации адреналина (10^{-7} моль/л). Сосуды уха некоторое время реагируют сужением на прежде не действующие концентрации (10^{-9} или 10^{-10} моль/л).

В целом организме подобного повышения чувствительности не обнаруживается. Повышение чувствительности изолированных органов к адреналину, вызываемое самим адреналином, с точки зрения современных представлений, может быть объяснено тем, что в изолированных органах, питаемых искусственной жидкостью и не получающих центральных симпатических импульсов, истощаются запасы адреналина в окончаниях адренергических нервов.

При первом пропускании адреналина лишь часть его реагирует с рецепторами, значительная же часть захватывается пресинаптическими окончаниями. Благодаря этому происходит насыщение нервных окончаний, и при следующем пропускании большое количество адреналина реагирует с рецептором.

Изолированное ухо кролика было использовано нами для испытания прямого действия фармакологических веществ на кожные вены [Аничков С. В., 1924]. Для этой цели канюля, приводящая питательную жидкость, вставляется в краевую вену уха по направлению к его основанию. По количеству жидкости, вытекающей из вены у основания уха, можно судить об изменении ее просвета. Поставленные таким образом опыты показали, что адреналин оказывал суживающее действие на кожные вены, но действие это проявляется лишь при сравнительно высоких его концентрациях (10^{-5} моль/л).

Школа Н. П. Кравкова использовала изолированные органы для изучения сократительности сосудов при патологических нарушениях. Его сотрудниками было показано, что сосуды изолированного уха кролика при воспалении, вызванном при жизни смазыванием уха кртоновым маслом, слабо реагируют на адреналин. Изолированные пальцы и другие органы, взятые от трупов людей, были использованы для изучения нарушений сократительной способности сосудов при различных заболеваниях. Так, было показано, что сосуды людей, погибших от возвратного тифа, очень слабо реагируют на обычно действующие концентрации адреналина [Аничков С. В., 1923].

При быстром внутривенном введении адреналина животным наблюдается резкое повышение кровяного давления за счет сужения сосудов брюшных органов и кожи и вследствие положительного инотропного и хронотропного действия на сердце.

Сосуды мышечные, мозговые и легочные, при этом расширяются в результате возбуждения их β -рецепторов и механического их растяжения повышенным общим артериальным давлением.

Во влиянии адреналина на просвет коронарных сосудов участвует ряд факторов. Важнейшим фактором, вызывающим расширение коронарных сосудов, является повышение обмена сердечной мышцы. Эта реакция коронарных артерий имеет приспособительное физиологическое значение для обеспечения сердечной мышцы кровоснабжением соответственно ее обмену. Она обусловлена накоплением и воздействием на коронарные сосуды продуктов обмена, точная химическая характеристика которых еще не выяснена.

Адреналин значительно повышает все стороны обмена сердечной мышцы и поэтому косвенным образом вызывает расширение коронарных сосудов. Прессорное действие адреналина механически усиливает это расширение. Однако вследствие вызываемого адреналином чрезвычайного повышения обмена сердечной мышцы и потребления ею кислорода даже максимальное увеличение коронарного кровотока может оказаться недостаточным для удовлетворения кислородной потребности сердца, и может наступить явление его кислородного дефицита.

Прямое действие адреналина на стенку коронарных сосудов не играет значительной роли в изменении их просвета в условиях целого организма. Для наблюдения за прямым действием фармакологических веществ на просвет коронарных сосудов следует освободиться от косвенного влияния на него сокращений сердца и обмена веществ в миокарде. Это достигается в экспериментах на полосках и колечках, вырезанных из коронарных артерий. Однако и эта крайне нефизиологическая методика не может дать представления о влиянии фармакологических агентов на всю разветвленную коронарную сеть. Н. П. Кравков использовал для изучения фармакологии коронарных сосудов кроличьи сердца, остановленные строфантином [Кравков Н. П., 1914]. На подобных сердцах, взятых у молодых кроликов, в большинстве опытов адреналин вызывал расширение коронарных сосудов. Такое же сосудорасширяющее действие адреналина наблюдал в лаборатории Н. П. Кравкова С. П. Заводский (1921) на сердцах человеческих плодов и новорожденных. В опытах же на сердцах взрослых людей [Кравков Н. П., 1923] в подавляющем числе случаев наблюдался суживающий эффект, хотя и слабо выраженный по сравнению с действием адреналина на сосуды пальцев и брюшных органов.

Н. П. Кравков высказал предположение, что реакция на адреналин коронарных сосудов изменяется с возрастом от расширения к сужению. В опытах с изолированными сердцами взрослых людей не приходилось прибегать к остановке сердца, вызываемой строфантином, так как при перфузии сердец взрослых, как правило, сокращались только ушки.

Все эти результаты получены с помощью методики, не удовлетворяющей требованию близости к физиологическим условиям, но они показывают, что коронарные артерии мало чувствительны к прямому действию адреналина. Вызываемое адреналином повышение кровяного давления влечет за собой возникновение депрессорных рефлексов с чувствительных сосудистых зон — аортальной и каротидной. Возникает возбуждение центров сердечных блуждающих нервов, в результате сильные вагусные импульсы вызывают резкое замедление сердечного ритма (так называемый вагуспульс), несмотря на прямое хронотропное действие адреналина. Брадикардия особенно выражена в момент максимального повышения кровяного давления. В то же время, как правило, наблюдаются нарушения сердечного ритма.

Аритмии, вызываемые адреналином, особенно сильно выражены во время хлороформного и циклопентанового наркоза, причем возможно возникновение летального трепетания желудочков.

Прямое действие адреналина на сердце ведет не только к возбуждению синусно-предсердного узла, но в такой же мере и нижележащей проводящей системы сердца. Это сильное возбуждающее действие адреналина было показано на изолированных сердцах кошек и кроликов, у которых последовательно удалялись различные отделы проводящей системы, начиная от синусно-предсердного узла и ниже [Аничков С. В., 1934]. Сравнивалась реакция на адреналин нормальных сердец, сокращающихся в синусовом ритме под влиянием синусно-предсердного узла, с чувствительностью сердца, в котором этот узел удален, бьющегося в «нодальном» ритме под влиянием предсердно-желудочкового узла, затем испытывалась чувствительность к адреналину сердца с перерезанным предсердно-желудочковым пучком.

Желудочки сердца после такой перерезки сокращаются в медленном идиовентрикулярном ритме под влиянием импульсов, возникающих в так называемых «третичных» узлах нижнего желудочкового отдела предсердно-желудочкового пучка. Подобное сравнение показало, что по своей чувствительности к хронотропному действию адреналина нижележащие узлы сердца мало уступают синусно-предсердному узлу. Между тем в отношении к ацетилхолину в чувствительности различных узлов имеется очень большая разница, и нижележащие узлы значительно слабее реагируют на ацетилхолин по сравнению с ведущим синусным узлом.

Во время действия доз адреналина, вызывающих прессорный эффект, сердце находится под двойным влиянием — с одной стороны, вагуса, тормозящего главным образом ведущий синусный узел, с другой — под прямым действием адреналина, которое распространяется на нижележащие желудочковые узлы. Этим

создаются условия для нарушения синусового ритма желудочковыми экстрасистолами.

Наши опыты показали, что угнетение функции синусно-предсердного узла посредством локального его охлаждения способствует появлению вентрикулярной экстрасистолы [Аничков С. В., 1932].

При подкожном или внутримышечном введении человеку обычных терапевтических доз адреналина (0,5—1 мг) благодаря медленному всасыванию и сравнительно быстрой инактивации на создающуюся в крови его концентрацию реагируют преимущественно β -адренорецепторы. Среднее артериальное давление мало изменяется, систолическое несколько повышается благодаря усилению сокращений сердца, а диастолическое понижается в результате расширения сосудов скелетной мускулатуры и уменьшения общего сосудистого сопротивления. Минутный объем крови повышается соответственно повышению обмена веществ и увеличению обратного притока венозной крови к сердцу. Такое же действие на кровообращение оказывает медленное внутривенное введение адреналина. Местно на слизистой и при внутрикожном впрыскивании адреналин вызывает спазм сосудов.

Гладкие мышцы бронхов расслабляются, и просвет их расширяется уже под влиянием малых концентраций адреналина, создаваемых внутримышечным введением терапевтических его доз. Это действие адреналина используется для купирования приступов бронхиальной астмы. Тормозящее действие адреналина на сокращения гладких мышц желудка проявляется при внутривенном введении уже малых доз [Аничков С. В., 1925]. Большую чувствительность к расслабляющему действию адреналина проявляют изолированные по Магнусу отрезки кишки, реагирующие на концентрации 10^{-7} — 10^{-8} моль/л.

Расслабляющее действие адреналина на мускулатуру желудка и кишечника в медицине не используется ввиду его кратковременности. На мускулатуру матки адреналин оказывает возбуждающее или расслабляющее действие в зависимости от преобладания α - или β -рецепторов в миометрии различных видов животных и при различном физиологическом состоянии. На человеческой матке адреналин вызывает расслабление в конечном периоде беременности и непосредственно вслед за родами, так как в этих периодах в миометрии преобладают β -рецепторы. Действие адреналина на матку в медицине не используется.

Значительное влияние оказывает адреналин на тканевой обмен. Наиболее выражено влияние адреналина на углеводный обмен. Благодаря увеличению гликолитической активности печени и поперечно-полосатых мышц адреналин вызывает гипергликемию. Под влиянием адреналина происходит также увеличение липолитической активности и повышение уровня неэстерифицированных жирных кислот.

фицированных жирных кислот в крови крыс [Исаченко В. Б., Веденеева З. И., 1968].

Влияние адреналина на гликолиз и обмен липидов является результатом его активирующего действия на циклазу.

Менее изученным является влияние адреналина на белковый тканевой обмен. По этому вопросу заслуживают внимания данные, полученные в 1928 г. в нашей лаборатории в опытах Б. С. Сентюрна на изолированных тестикулах быка. Согласно этим опытам пропускание адреналина (10^{-6} моль/л) через сосуды изолированного семенника быка вызывает увеличение в оттекающей жидкости так называемого «остаточного» азота (т. е. азота веществ, не свертывающихся при прибавлении кислоты и кипячении) за счет уменьшенного выхода свертывающихся белков, что указывает на увеличение гидролиза белков при воздействии адреналина. Возможно, что это является косвенным результатом действия адреналина на другие стороны тканевого обмена.

Вмешательством адреналина в тканевой обмен объясняется его усиливающее действие на утомленную поперечнополосатую мышцу, которое сходно с влиянием на нее симпатических нервов. Это влияние Л. А. Орбелли рассматривал как трофическое. Подобное же влияние оказывают адреналин и близкие к нему катехоламины и на другие ткани при их функциональном истощении.

В опытах С. В. Аничкова (1969) исследовалось действие адреналина и изадрина на секреторную функцию слизистой желудка. Функциональное истощение желудочных желез вызывалось путем длительного многочасового внутривенного введения ацетилхолина с гистамином. При таком длительном введении, после начальной сильной секреции, через 5—6 ч наблюдаются падение объема секреции и уменьшение содержания в соке пепсина. Одновременное внутривенное медленное введение небольших доз адреналина (3 мкг/кг в течение часа) вызывало увеличение объема секреции и особенно содержания в желудочном соке пепсина. Действие это в основном зависит от влияния на β -рецепторы, так как изадрин обладает им в еще большей степени, чем адреналин.

Этот эффект, как и действие адреномиметиков на утомленную мышцу, свидетельствует о положительной роли симпатических импульсов и их медиатора в регуляции тканевого обмена. Однако токсические дозы адреналина, норадреналина и изадрина, как и чрезвычайно сильный поток симпатических импульсов, вызывают такие нарушения обмена, которые ведут к глубокому поражению ткани [Аничков С. В. и Корхов В. В., 1969].

Сопоставляя все стороны действия адреналина в сравнительно малых концентрациях, которые могут возникать в крови при усиленной его секреции надпочечником, можно видеть физиологическое значение этого действия. Под влиянием адрена-

лина происходит перераспределение крови в пользу кровоснабжения скелетных мышц. В крови повышается содержание глюкозы и свободных жирных кислот как основных источников энергии. Прямое действие адреналина на утомленные мышцы повышает работоспособность.

Все эти эффекты адреналина, выбрасываемого в кровь из надпочечников под влиянием симпатических импульсов, обеспечивают более сильную мышечную работу, необходимую для агрессии, обороны или бегства при грозящей животному опасности или при ином состоянии, требующем напряжения.

Адреналина гидрохлорид в медицинской практике применяется главным образом в расчете на его местный сосудосуживающий эффект и используется в комбинации с местноанестезирующими средствами для удлинения их действия и уменьшения кровотечения; в глазной и отоларингологической практике — как составная часть мазей и капель для уменьшения набухания слизистой, а также для смазывания кровоостанавливающих тампонов. Внутримышечное введение адреналина в расчете на его резорбтивное действие используется при бронхиальной астме, сывороточной болезни и при гипогликемическом шоке, внутримышечное или внутривенное в виде капельной инфузии — при острой гипотензии. При последнем показании вместо адреналина более рационально применение норадреналина, а при бронхиальной астме — изадрина. Вследствие разрушения его в желудочно-кишечном тракте и печени внутрь адреналин не применяется.

α -Адреномиметики

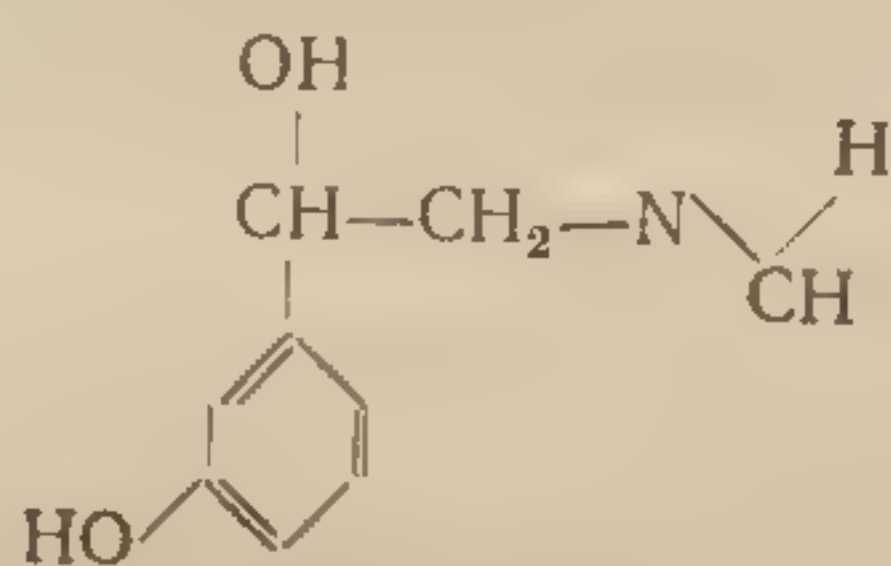
Норадралин — медиатор симпатических импульсов, пройдя через синаптическую щель, реагирует с α - и β -рецепторами, проявляя в этих условиях необходимое сродство к обоим видам адренорецепторов. Экзогенный же норадралин, введенный в организм извне или прибавленный к жидкости, питающей изолированный орган, оказывает на β -рецепторы значительно более слабое действие, чем на α -рецепторы. Взаимодействуя преимущественно с α -адренорецепторами как в малых, так и в больших дозах, вызывает сужение сосудов и повышение кровяного давления.

Сердечные сокращения при резорбтивном действии норадреналина несколько усиливаются, но при этом наблюдается не учащение, а, наоборот, замедление ритма сердца в результате рефлексов в ответ на подъем кровяного давления. Норадралин меньше, чем адреналин, нарушает ритм сердца, но при хлороформном наркозе, как и адреналин, вызывает аритмию и может вызвать трепетание желудочков. Расширяющим действием на бронхи норадреналин не обладает; на гладкие мышцы кишечника, где оба вида адренорецепторов вызывают тормоз-

ной эффект, норадреналин оказывает торможение. Его действие на тканевой обмен выражено слабее, чем у адреналина.

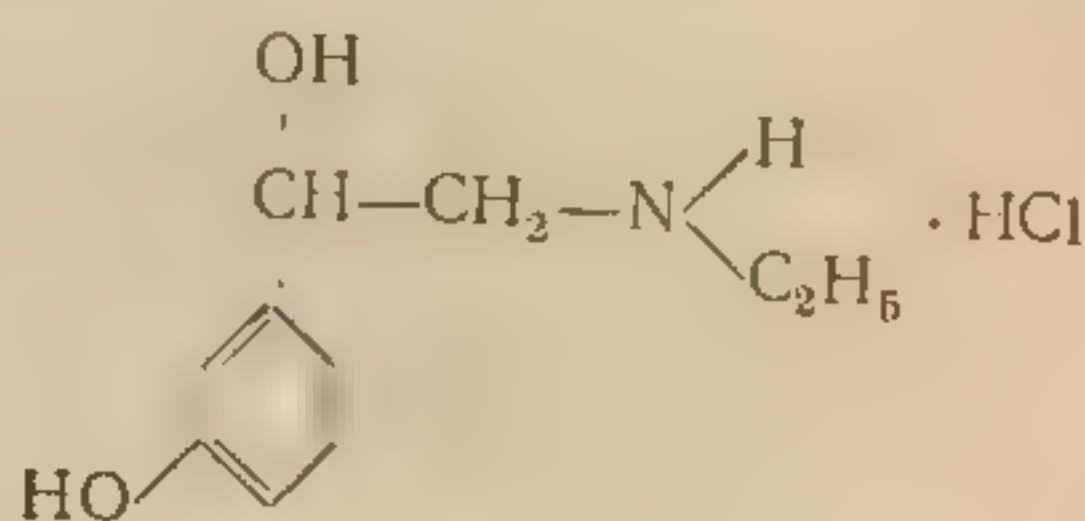
В медицинской практике применяется норадреналина битартрат. Соответственно фармакологическим особенностям норадреналин имеет некоторые преимущества перед адреналином, особенно при резорбтивном действии, когда следует избегать возбуждающего влияния на сердце, зависящего от реакции β -рецепторов. Ввиду этого при острой гипотензии и при сосудистых коллапсах норадреналину отдается предпочтение. В этих случаях норадреналин применяется внутривенно под контролем кровяного давления капельным методом в растворе глюкозы. При инъекции норадреналина следует избегать попадания его под кожу, так как спазм сосудов может вызвать некроз.

Мезатон (синонимы — фенилефрин и неосинефрин). Химически отличается от адреналина отсутствием одного из гидроксильных у ароматического кольца.



Мезатон

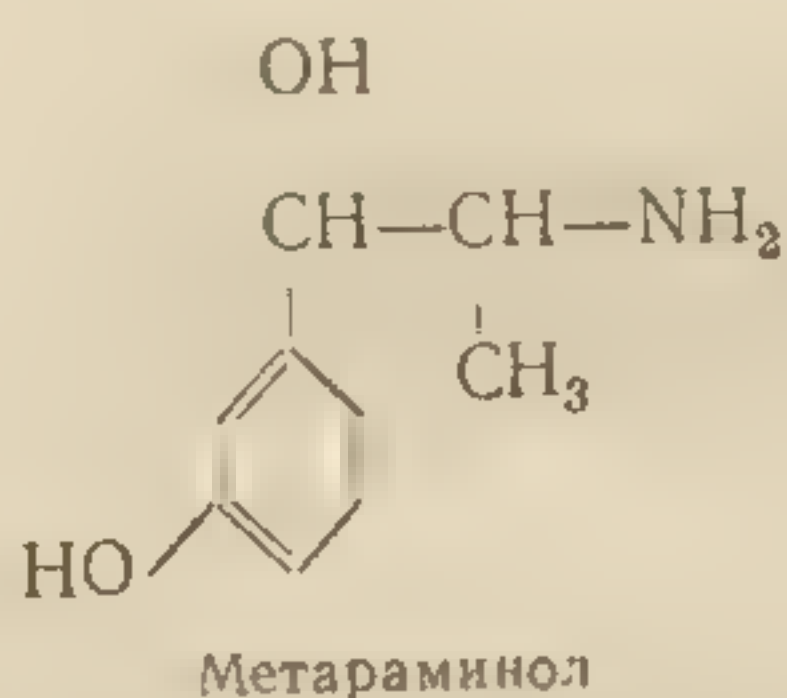
Вследствие этого мезатон лишен сродства к β -рецепторам и потому является избирательно действующим α -адреномиметиком, однако это α -адреномиметическое действие значительно слабее, чем у норадреналина и адреналина, имеющих два гидроксильных у ароматического кольца. Важной особенностью, отличающей мезатон от катехоламинов, является значительно большая стойкость, так как он не подвергается инактивирующему действию катехол-О-метилтрансферазы. Поэтому мезатон эффективен не только при парентеральном введении, но также при приеме внутрь. Он обладает более длительным действием, чем адреналин и норадреналин. В медицинской практике мезатон, как и другие α -адреномиметики, используется при гипотензии и сосудистом коллапсе. К α -адреномиметикам также относится так называемый фетанол.



Фетанол

Фетанол, как и мезатон, имеет лишь один гидроксил у ароматического кольца, но отличается от мезатона наличием этильной группы взамен метильной у азота.

Как мезатон, он не действует на β -рецепторы, но благодаря наличию более крупного радикала у азота его сродство к α -рецептору меньше, чем у мезатона. Вместе с тем это отличие создает фетанолу большую резистентность по отношению к аминоксидазе и потому обеспечивает еще большую эффективность при приеме внутрь и большую длительность действия. Применяется при гипотензии.



Метараминол (синоним — арамин) подобно мезатону и фетанолу имеет только один гидроксил у ароматического кольца и подобно норадреналину не имеет радикалов у азота.

Эти структурные черты лишают метараминол способности реагировать с β -рецепторами и делают его α -адреномиметиком. Другой существенной чертой, отличающей его от вышеупомянутых адреномиметиков, является наличие в его молекуле метильной группы в α -положении боковой цепочки. Эта особенность делает молекулу неспособной к дезаминированию посредством аминоксидазы. Как и другие адреномиметики, имеющие лишь один гидроксил у ароматического кольца, метараминол не подвергается воздействию катехол-О-метилтрансферазы. Эти структурные особенности делают метараминол одним из самых стойких в организме α -адреномиметиков. Он эффективен при приеме внутрь и оказывает еще более длительное действие, чем мезатон и фетанол. Фетанол и метараминол, как и прочие α -адреномиметики, применяются при гипотензии.

β -Адреномиметики

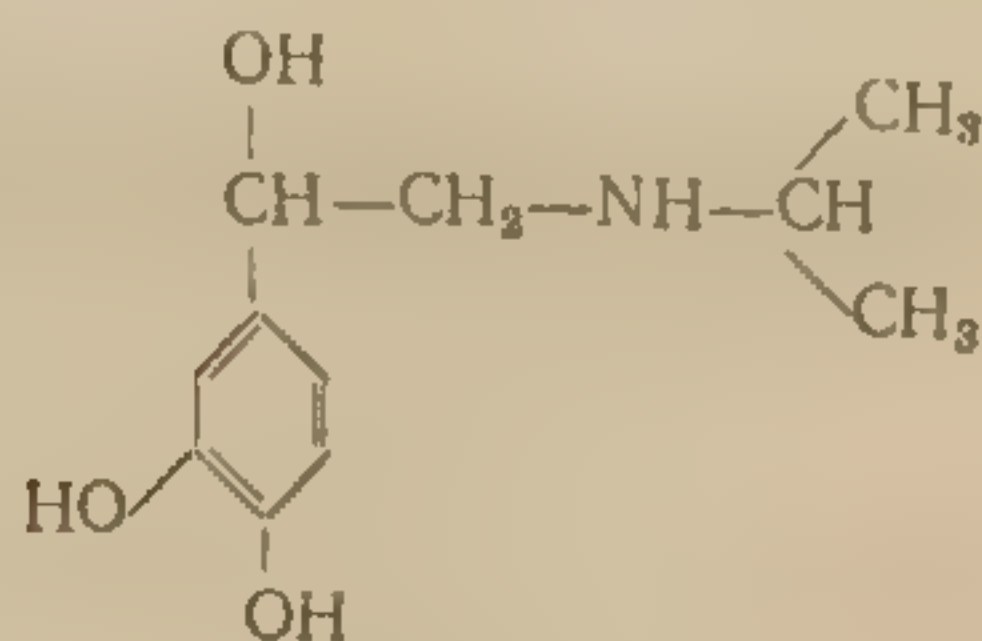
Изадрин. Типичным и наиболее широко применяемым β -адреномиметиком является изадрин (синоним — изопротеренол), химически представляющий собой изопропилнорадреналин. Наличие двух смежных радикалов в 3-м и 4-м положении у ароматического кольца, гидроксила в β -положении боковой цепочки и громоздкого радикала у азота обеспечивает изадрину сродство к β -рецепторам. Громоздкий радикал у азота препятствует реакции с α -рецептором, и потому изадрин обладает преимущественным β -адреномиметическим действием. Благодаря возбуж-

дению β -рецепторов изадрин, введенный внутривенно, вызывает падение кровяного давления, расширение бронхов, усиление и учащение сокращений сердца. Тахикардия, вызываемая прямым действием изадрина на сердце, усиливается рефлекторно в ответ на падение кровяного давления. Подобно адреналину изадрин вызывает усиленный гликолиз, гипергликемию и освобождение из жировой ткани свободных жирных кислот.

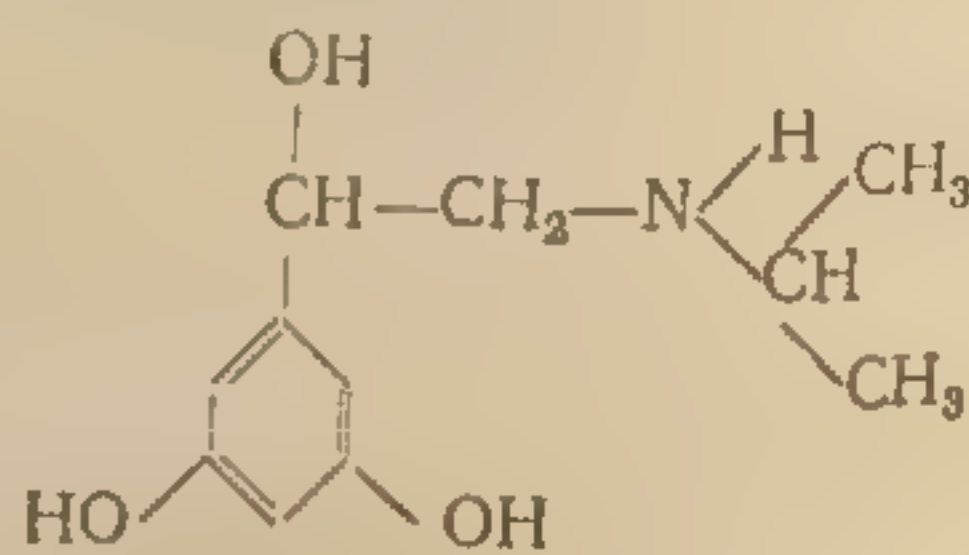
Разлагаясь и инактивируясь тем же путем, что и адреналин и норадреналин, изадрин малостоек в организме и при введении внутрь неэффективен.

Наиболее важный показатель к применению β -адреномиметиков — бронхиальная астма, приступы которой купируются ими. Основной недостаток изадрина — вызываемая им тахикардия при применении его в качестве бронхорасширяющего средства. Действие изадрина на сердце может осложняться аритмией и фибрилляцией. Этот недостаток изадрина побудил искать его возможные заменители, обладающие таким же, как он, действием на бронхи, но более слабым действием на сердце. Поиски были направлены также на получение более стойких в организме β -адреномиметиков.

Зарубежные фирмы выпустили ряд β -адреномиметиков, рекомендуя их как противоастматические препараты.



Изадрин



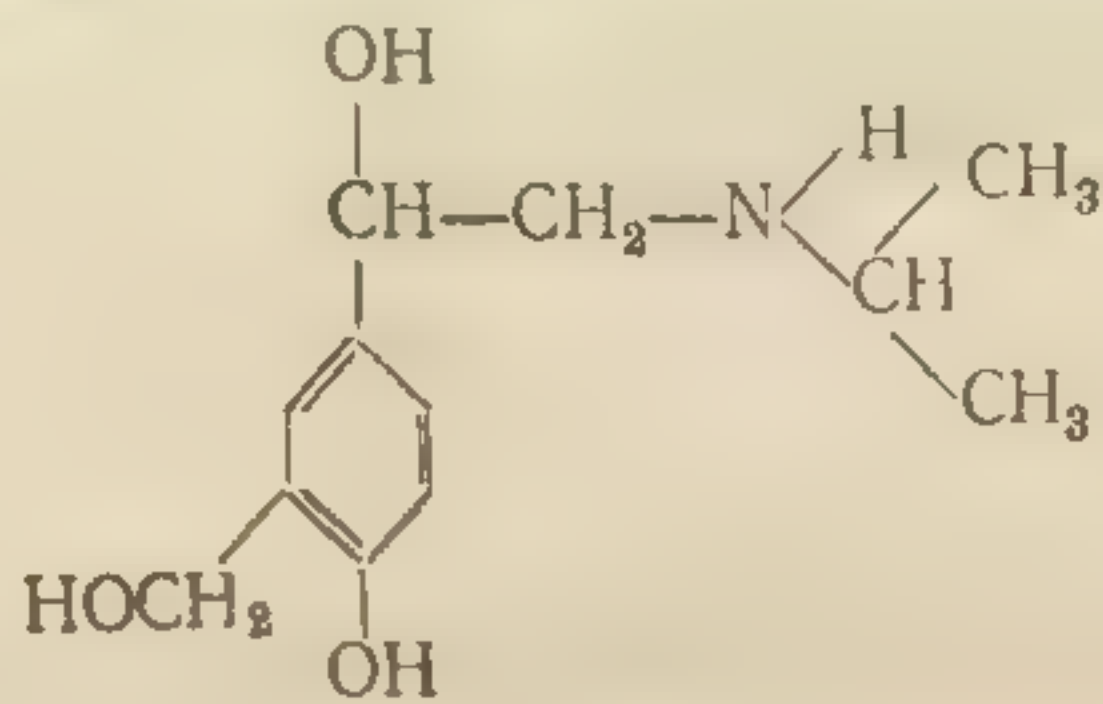
Орципреналин

Орципреналин (синоним — алупент). Это изомер изадрина, у которого гидроксилы у ароматического кольца расположены не рядом, как у катехоламинов, а в положении 3 и 5.

Наличие, как и у изадрина, изопропилового радикала у азота лишает орципреналин достаточного сродства к α -рецептору и делает его преимущественно β -адреномиметиком. Однако действие на β -рецепторы у него слабее, чем у изадрина, вследствие несмежного расположения гидроксильных групп, и соответственно он обладает меньшим бронхорасширяющим действием, но отличается большей стойкостью в организме по сравнению с изадрином, так как, будучи производным резорцина, а не пирокатехина, не подвергается воздействию катехол-О-метилтрансферазы. Применяется в виде сульфата.

Сальбутанол. Отличается от изадрина тем, что вместо гидроксильной группы в положении 3 ароматического кольца содержит группу CH_2OH . Гидроксил этой группы способен, как и фенольный

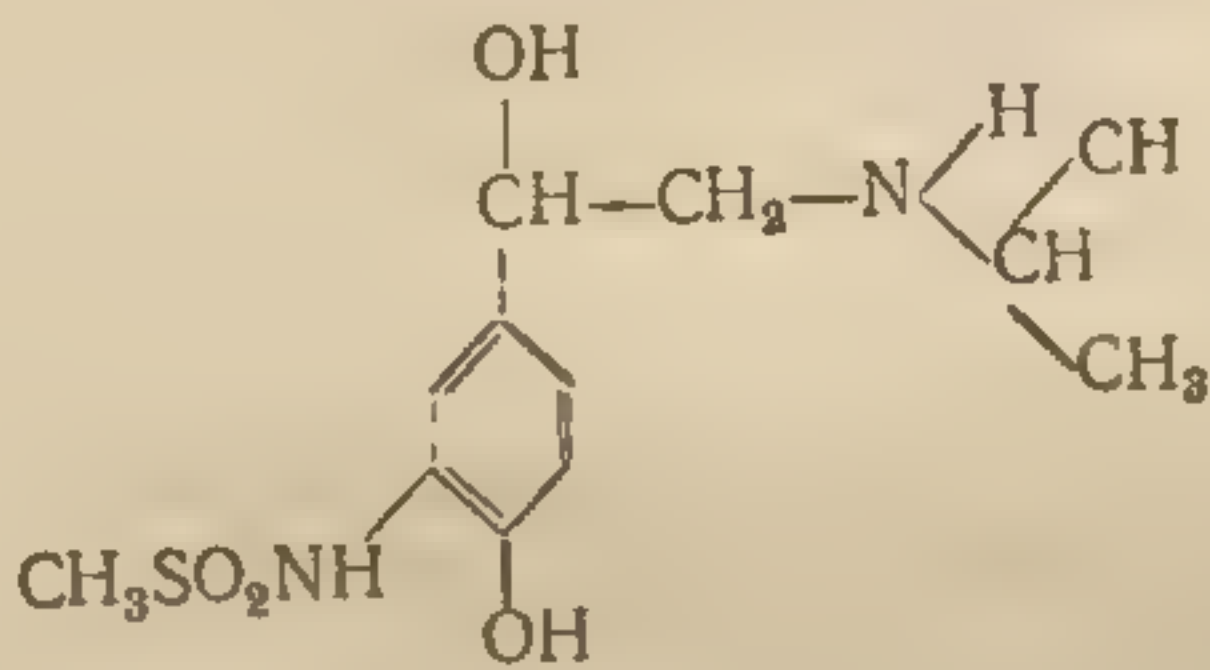
гидроксил, образовывать водородные связи, и это обеспечивает молекуле реакцию с β -рецепторами. Однако действие сальбутанола на β -рецепторы бронхов несколько слабее изадрина, зато действие на β -рецепторы сердца уступает по силе изадрину в несколько сотен раз. Вместе с тем, как не подвергшийся воздействию катехол-О-метилтрансферазы, сальбутанол более стойек, чем катехоламины;



(альбутанол)

согласно имеющимся сообщениям зарубежных клиницистов, максимально расширяя бронхи, не вызывает тахикардии.

Сотеренол. Химически представляет собой изадрин, в котором гидроксил в положении 3 заменен метилсульфамидной группой $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}$.



Сотеренол

Обладает сильным действием на β -рецепторы бронхов, но вместе с тем не меньшим возбуждающим действием на α -рецепторы и потому оказывает прессорное действие. Наличие α -адреномиметического действия у амина, имеющего у азота «громоздкий» радикал, является исключением из общего правила. Возможно, что это действие имеет не прямой механизм.

Адреномиметики непрямого действия (пресинаптические адреномиметики)

Механизм непрямого действия адреномиметиков основан на вытеснении ими из пресинаптических образований норадреналина медиатора, которому и принадлежит их адреномиметический эффект. Так как норадреналин-медиатор действует как на α -, так и на β -рецепторы, адреномиметики непрямого действия, как правило, вызывают возбуждение обоих видов адренорецепторов.

Некоторые различия в действии отдельных представителей этой группы зависят от преимущественного их влияния на адренорецепторы данных органов, что связано, вероятно, с различным их распределением в тканях.

Некоторые представители этой группы, например фенамин и ближайшие его производные, обладают преимущественным центральным действием. Из периферических эффектов фенамина прежде всего следует отметить его действие на адренорецепторы сосудов, благодаря чему он обладает прессорным действием. У другого типичного адреномиметика косвенного действия — эфедрина — оно в равной степени проявляется на сосудах и бронхах, и поэтому одновременно с прессорным эффектом он вызывает расширение бронхов.

Общей химической характеристикой адреномиметиков непрямого действия является то, что по своей структуре они недостаточно близки к медиатору, чтобы реагировать с адренорецепторами, но вместе с тем имеют с ним некоторое структурное сходство, дающее им возможность подобно медиатору проникать по пути «обратного захвата» в пресинаптические образования.

Наиболее характерным представителем этой группы является *тирамин*, боковая цепочка которого отличается от норадреналина тем, что не имеет гидроксильной группы в β -положении, а ароматическое кольцо не имеет гидроксильной группы в положении 3. Тем, что этих гидроксильных групп у тирамина нет, объясняется отсутствие у препарата прямого действия на рецепторы, между тем как близкое сходство с общей конфигурацией молекулы норадреналина дает возможность тирамину проникать в нервные адренергические окончания по пути «обратного захвата» и вытеснять оттуда медиатор.

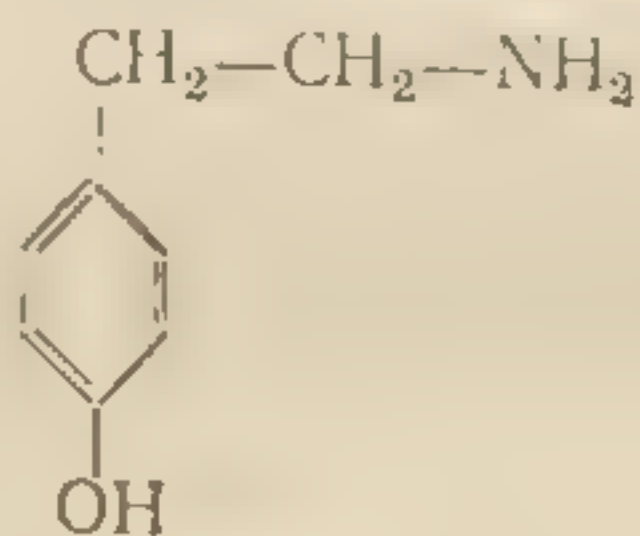
У двух других типичных адреномиметиков непрямого действия, фенамина и эфедрина, отсутствуют оба гидроксильных заместителя у ароматического кольца. Подобного рода отличия лишают возможности прямого действия на рецепторы и других представителей этой группы.

Надо заметить, что механизм непрямого адреномиметического действия открыт сравнительно недавно и потому не все ранее созданные препараты обследованы на наличие у них этого действия.

Наиболее характерным и легко обнаруживаемым свойством, свидетельствующим о непрямом действии адреномиметиков, является вызываемая ими тахифилаксия, т. е. понижение эффекта при повторном, следующем друг за другом введении. Тахифилаксия объясняется уменьшением пресинаптических запасов норадреналина (благодаря вытеснению его адреномиметиком непрямого действия) при его первоначальных введениях. Другим признаком непрямого действия адреномиметиков является отсутствие или сравнительно слабое действие на изолированные

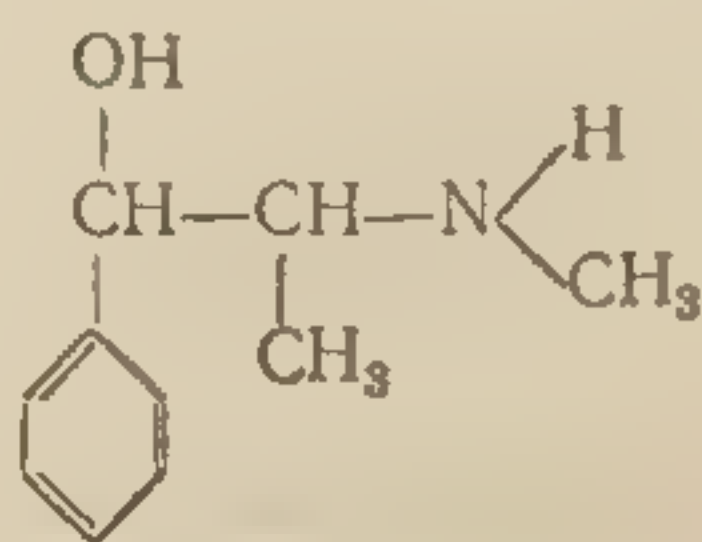
органы, где запасы норадреналина истощаются при промывании искусственной питательной жидкостью и не восстанавливаются из-за отсутствия центральных симпатических импульсов. Так, эфедрин, согласно опытам нашей лаборатории, не суживает полностью сосуды изолированного уха кролика, но оказывает сильный сосудосуживающий эффект на изолированном ухе с сохранным нервом по методике М. П. Николаева.

Типичный адреномиметик непрямого действия тирамин в медицине не применяется вследствие своей нестойкости, зависящей от быстрого разрушения аминоксидазой.

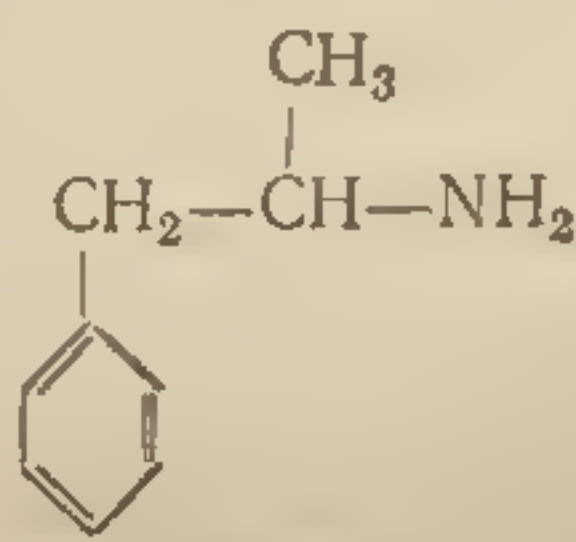


Тирамин

Из адреномиметиков непрямого действия широко применяется в медицинской практике солянокислая соль алкалоида *эфедрина*.



Эфедрин



Фенамин

Он содержится в так называемой кузьмичевой траве (эфедре), дико растущей в Поволжье и издавна применявшейся в русской народной медицине. То же растение под названием Ма-Хуанг применяется в китайской медицине.

Так как эфедрин не содержит гидроксильных групп у ароматического кольца, он не подвергается действию катехол-О-метилтрансферазы, а благодаря наличию метильной группы в α -положении боковой цепочки стоек по отношению к аминоксидазе и оказывает сравнительно с катехоламинами длительное действие; эфедрин эффективен также при приеме внутрь. Эфедрин оказывает миметическое действие как в α -, так и в β -адренорецепторах.

Эфедрин гидрохлорид применяется при бронхиальной астме для предупреждения приступов. Прессорное действие эфедрина используется для предупреждения падения кровяного давления при спинномозговой анестезии, а также при сосудистом коллапсе. Местно раствор эфедрина применяется в отоларингологической практике для сужения сосудов слизистой и уменьшения ее набухания при рините.

Фенамин (синоним — амфетамин) является адреномиметиком непрямого действия. Применяется в виде сульфата.

Фенамин весьма резистентен к аминоксидазе благодаря наличию метильной группы в α -положении боковой цепочки, а также устойчив в связи с отсутствием гидроксильных групп, обладает сильным центральным действием. Его периферическое адреномиметическое действие в медицине не используется.

Терапевтические его дозы вызывают у человека ощущение прилива сил, исчезновения чувства усталости, повышение двигательной и речевой активности, а также снижение аппетита. В опытах на животных фенамин в достаточных дозах вызывает гипертермию, стереотипную двигательную активность. Характерным для фенамина является вызываемая им «групповая токсичность», т. е. повышенная его токсичность у крыс и мышей при нахождении группы их в ограниченном помещении. Возбуждающее действие фенамина сказывается также в пробуждении от сна, вызванного снотворным.

Предполагается, что все эти эффекты являются результатом возбуждения им центральных адренорецепторов. Предположение об адреномиметическом характере центрального действия фенамина было сделано по аналогии с его несомненным периферическим адреномиметическим действием. Как было сказано выше, фенамин по механизму своего периферического действия относится к адреномиметикам непрямого действия, которое объясняется вытеснением норадреналина из его депо. Наиболее веским доказательством косвенного механизма периферического адреномиметического действия фенамина является отсутствие эффекта после истощения запасов норадреналина вслед за дегенерацией перерезанных симпатических волокон или понижением его содержания, вызванного резерпином. Достигнуть оперативным путем полной дегенерации центральных адренергических нейронов практически невозможно, а после резерпинизации животного центральное действие фенамина не уменьшается, а даже несколько возрастает. Это давало основание предполагать, что в противоположность периферическому центральное действие фенамина является не косвенным, а прямым его влиянием на адренорецепторы.

Однако открытие ингибиторов синтеза катехоламинов и применение этих ингибиторов для анализа фармакологических эффектов заставили пересмотреть это заключение. Оказалось, что предварительное введение α -метилтирозина, избирательного ингибитора тирозин-3-гидроксилазы — фермента, катализирующего превращение тирозина в ДОФА, полностью предотвращает центральное возбуждающее действие фенамина. Активность фенамина у животных, получивших метилтирозин, может появиться вновь после введения ДОФА, которая восстанавливает синтез катехоламинов и возвращает к норме уровень их в мозге, пониженный ингибитором. Из этого следует, что и для центрального,

как и для периферического, действия фенамина необходимо наличие в пресинаптических образованиях медиатора, вытеснением которого в синаптическую щель объясняется действие фенамина, т. е. действие его на центральные и периферические адренорецепторы имеет косвенный, а не прямой механизм.

Согласно создавшимся теперь представлениям, сохранение возбуждающего центрального действия фенамина, несмотря на предварительное введение резерпина, объясняется тем, что для косвенного действия фенамина требуется вовсе не весь запас эндогенного норадреналина, а лишь сравнительно небольшое количество свежесинтезированного медиатора, который может быть мобилизован фенамином. Известно, что ресинтез норадреналина в центральных нейронах совершается значительно быстрее, чем в периферических. Поэтому при нарушении резерпином способности адренергических окончаний удерживать норадреналин его запасы в центральных нейронах в противоположность периферическим пополняются только что синтезированным норадреналином в количестве, достаточном для проявления эффекта фенамина.

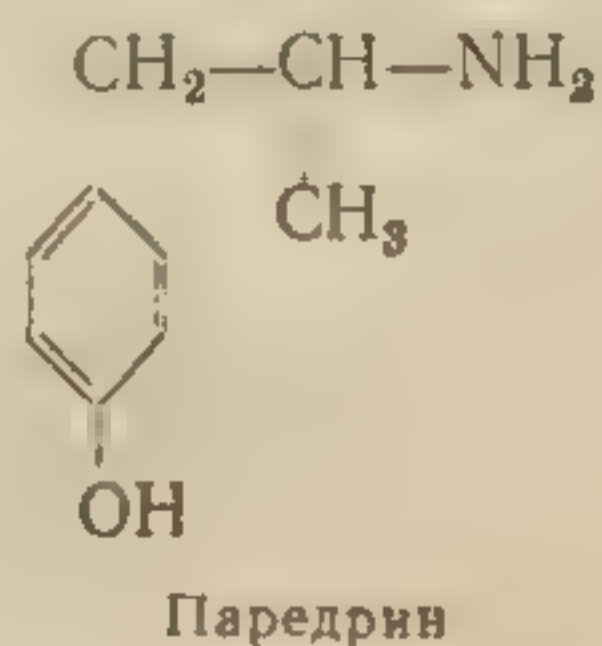
Таким образом, можно заключить, что центральное адреномиметическое действие фенамина, как и периферическое, обусловлено его способностью мобилизовать медиатор. Некоторую роль в этом играет способность фенамина задерживать обратный захват норадреналина, а также тормозить аминоксидазу.

Однако в центральном адреномиметическом действии фенамина имеется особенность. В то время как на периферии все адренергические окончания своим медиатором имеют норадреналин, в головном мозге, а особенно в полосатом теле, адренергическим медиатором служит также дофамин. При своем действии на окончания центральных адренергических нейронов фенамин вытесняет из них как норадреналин, так и дофамин, которые воздействуют по-разному на постсинаптические рецепторы. Считается, что повышение двигательной активности и агрессивность, вызываемые фенамином, являются результатом мобилизации норадреналина, а стереотипия связана с вытеснением дофамина. Об этом свидетельствуют опыты с веществами, тормозящими различные стороны синтеза катехоламинов. Оказалось, что α -метилтирозин, тормозящий синтез как дофамина, так и норадреналина, предупреждает все стороны действия фенамина, между тем как ингибиторы дофамин- β -гидроксилазы (дисульфiram — синонимы: антабус и тетурам, а также диэтилтиокарбомат), тормозящие синтез только норадреналина, предупреждают вызываемые фенамином двигательную активность и агрессивность, но не предотвращают стереотипию.

Фенамин применяется внутрь при патологической сонливости, при отравлении снотворными и при психической депрессии, однако при психической депрессии он уступает антидепрессантам группы имипрамина. В комбинации с центральными холино-

литиками уменьшает гиперкинез, что объясняется, вероятно, мобилизацией дофамина.

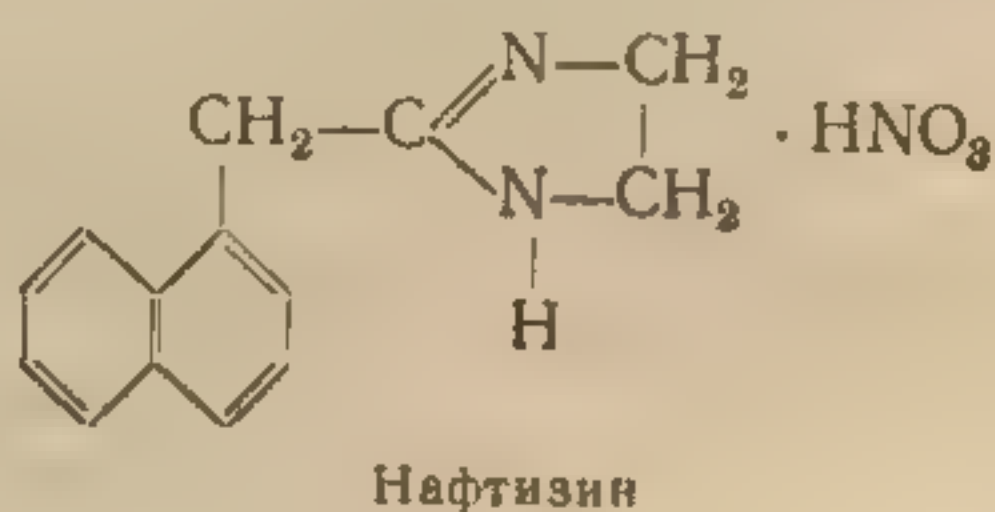
Большинство синтетических адреномиметиков непрямого действия может рассматриваться как производные тирамина или фенамина. К ним относится паредрин.



Паредрин (синоним — гидроксиамфетамин) можно представить как тирамин с метильной группой в α -положении боковой цепочки или фенамин с гидроксилом в положении 4 ароматического кольца.

Метильная группа обеспечивает паредрину резистентность по отношению к аминоксидазе, и потому он обладает большой стойкостью в организме, а фенольный гидроксил затрудняет проникновение через гематоэнцефалический барьер и лишает центрального действия, свойственного фенамину. Паредрин обладает периферическим как α -, так и β -адреномиметическим действием, но применяется главным образом как сосудосуживающее средство внутрь для прессорного эффекта и местно для сужения сосудов в офтальмологической и отоларингологической практике.

Нафтизин (синонимы — санорин и нафазолин).



По своему строению очень далек от норадреналина и большинства его агонистов. Обладает симпатомиметическим действием: суживает сосуды, вызывает подъем кровяного давления, расширение зрачков, т. е. оказывает преимущественно α -адреномиметический эффект. Механизм действия точно не установлен, но так как нафтизин вызывает тахифилаксию и далек по строению от медиаторов, более вероятен не прямой механизм действия. Применяется в качестве местного сосудосуживающего средства при ринитах. Выпускается в виде гидрохлорида или нитрата.

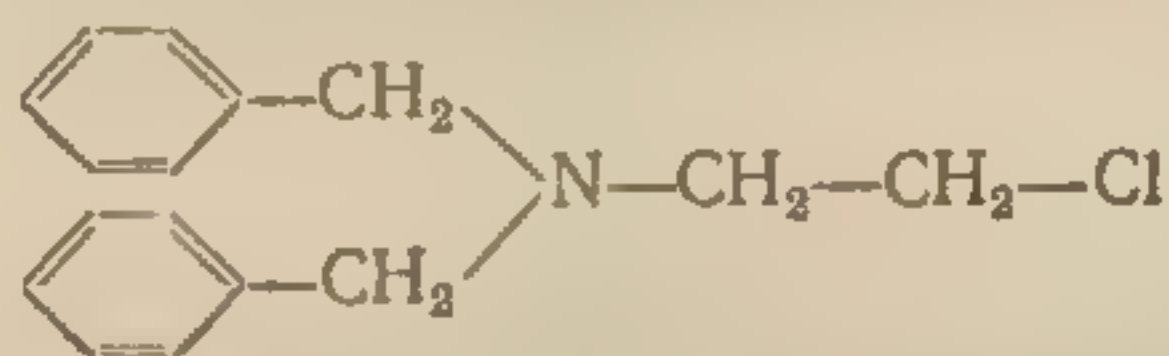
АДРЕНО- И СИМПАТОЛИТИКИ

Постсинаптические α -адренолитики (α -адреноблокаторы)

В то время как большинство адреномиметиков действуют в той или иной степени как на α -, так и на β -адренорецепторы, вещества, блокирующие эти рецепторы, постсинаптические адренолитики (называемые иначе адреноблокаторами), как правило, имеют более выраженное избирательное действие. Они блокируют либо α -, либо β -адренорецепторы и соответственно этому могут быть разделены на две группы — постсинаптические α -адренолитики и β -адренолитики (α -адреноблокаторы и β -адреноблокаторы).

В отличие от адреномиметиков постсинаптические адренолитики принадлежат к очень различным химическим группам. Особенно это относится к α -адреноблокаторам. Постсинаптические α -адренолитики (α -адреноблокаторы) могут быть отнесены к следующим химическим группам: галоидалкиламинам, производным имидазолина, производным бензодиоксана, производным дибензазепина, производным тропина, алкалоидам спорыньи.

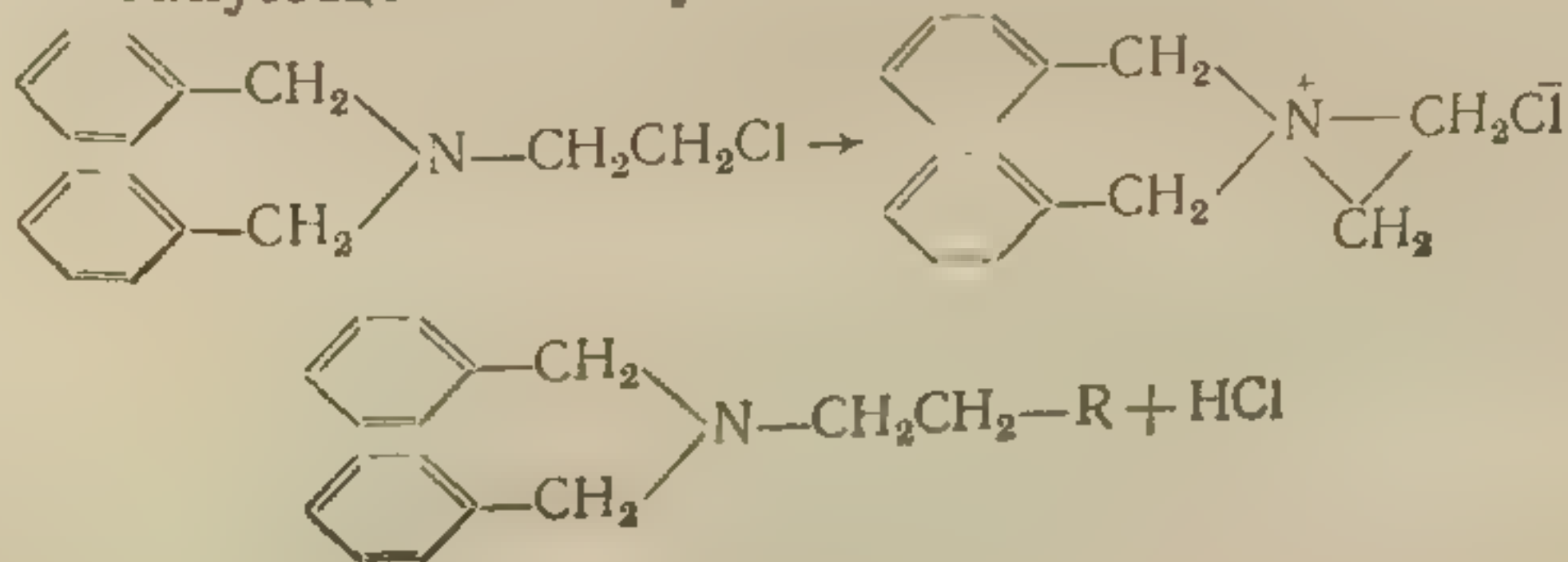
Галоидалкиламины. К этой группе относятся наиболее активные и длительно действующие α -адреноблокаторы. Первым представителем этой группы явился дибенамин.



Дибенамин

Он был синтезирован и фармакологически изучен американскими авторами при изыскании и изучении так называемых «азотистых ипритов», предназначенных в качестве боевых отравляющих веществ и нашедших применение как «алкилирующие» противоопухолевые средства.

В отличие от азотистых ипритов, дибенамин и другие родственные ему галоидалкиламины, обладающие α -адреноблокирующим действием, имеют не две, а лишь одну галоидалкильную группу. Фармакологическое их действие, как и действие азотистых ипритов, основано на образовании химически весьма активного этилениммониевого цикла, который и обеспечивает прочную связь атакующей молекулы с субстратом.



Следует думать, что этилениммониевый цикл реагирует с той же анионной группой рецептора, с которой реагирует аминная группа норадреналина. Однако в отличие от реакции с медиатором анионная группа рецептора образует с этилениммониевой группой ковалентную прочную связь. Благодаря этому блокирование адренорецепторов дибенамином и близкими ему веществами является длительным и после однократной дозы продолжается 3—4 дня.

В то время как этилениммониевому кольцу, образуемому из галоидэтиламинной группы, принадлежат оккупация и инактивация анионного центра рецептора, роль остальной части атакующей молекулы состоит в ее ориентации, обеспечивающей достаточное сближение ее активной группы с анионным центром рецептора.

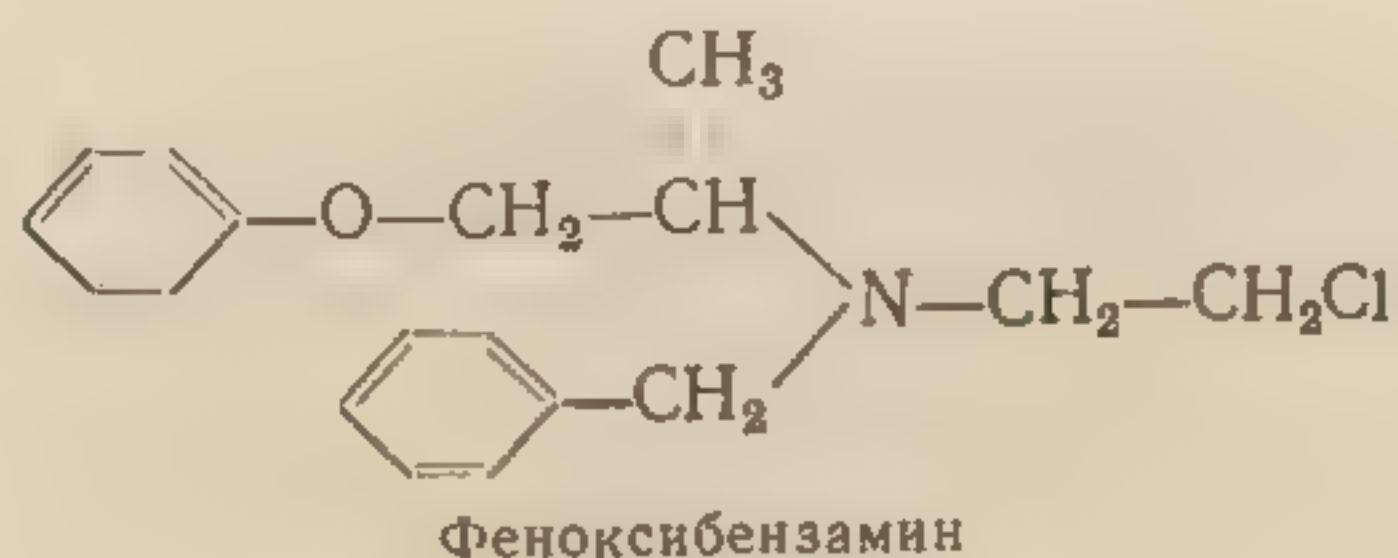
При изучении структуры галоидалкиламинов, обладающих адреноблокирующими свойствами, было установлено, что их молекула должна содержать непременно хотя бы одно ароматическое кольцо, соединенное с аминогруппой посредством алифатического мостика. Очевидно, это ароматическое кольцо играет ориентирующую роль, реагируя посредством связей Ван-дер-Ваальса с гидрофобной частью поверхности рецептора, которая реагирует с ароматическим кольцом медиатора. Благодаря этому находящийся на некотором расстоянии азот сближается с анионным центром рецептора и образуемое затем этилениммониевое кольцо прочно реагирует с этим центром.

Такое представление подтверждается двухфазностью адреноблокирующего действия дибенамина и других веществ этой группы. В начале этого действия оно носит характер конкуренции с медиатором за реакцию с рецептором, и в это время большая концентрация норадреналина и его агонистов предотвращает адренолитическое действие веществ этой группы. Следовательно, в этой начальной фазе принимают участие не ковалентные прочные связи, а слабые связи, как и в реакции рецептора с медиатором. В дальнейшем же наступает вторая фаза, при которой даже самая высокая концентрация норадреналина уже не способна устранить адренолитическое действие веществ этой группы и которая носит необратимый характер, что свидетельствует об образовании к этому времени прочных ковалентных связей с рецептором. Этим же механизмом объясняется и медленность развития действия адренолитиков этой группы, для которого даже при внутривенном их введении требуется 1—2 ч. Это время необходимо для образования этилениммониевых циклов, которые обеспечивают прочную связь адренолитика с рецептором и его блокирование.

Адреноблокаторы группы дибенамина обладают избирательным действием на α -адренорецепторы. Эта избирательность объясняется, вероятно, тем, что при действии этих веществ происходит связывание анионной группы рецептора, в то время как

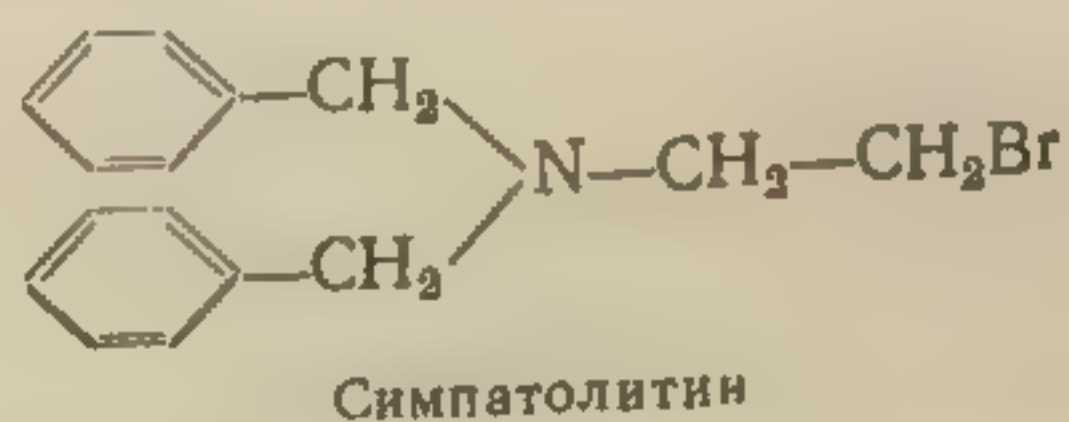
пункты рецептора, реагирующие с гидроксилами ароматического кольца, остаются не оккупированными вследствие отсутствия в молекуле адренолитиков этого рода соответствующих активных групп. Считается, что анионная группа играет основную роль в реакции α -адренорецепторов с медиатором, тогда как в реакции β -адренорецепторов с медиатором главную роль играет взаимодействие их с гидроксилами ароматического кольца.

Описано несколько сот галоидалкиламинов, обладающих адренолитическим действием. В медицинской практике используются те из них, которые эффективны при приеме внутрь, в частности феноксibenзамин. Строение его отличается от дибенамина тем, что одна из бензиловых групп заменена феноксизопропильным радикалом. При такой замене ароматическое кольцо, ориентирующее положение молекулы относительно рецептора, более удалено от азота, что, вероятно, создает возможность большего сближения азота адренолитика с анионной группой рецептора.



Считается, что метильная группа в α -положении соединительной цепочки содействует лучшему всасыванию препарата слизистой. В отличие от дибенамина феноксibenзамин пригоден для приема внутрь и обладает более сильным α -адреноблокирующим действием.

Симпатолитин — бромистый аналог дибенамина, созданный нашим коллективом, был синтезирован Г. Гимпельсоном и фармакологически обследован Р. А. Хауниной (1951, 1953). В своих опытах Р. А. Хаунина показала, что симпатолитин предупреждает и извращает прессорное действие адреналина, предупреждает сосудосуживающий эффект раздражения брюшной симпатической цепочки и сокращение третьего века кошки, вызываемое раздражением шейного симпатического нерва.



По своему антагонизму к адреналину симпатолитин оказался в 8—10 раз, а по блокированию симпатических импульсов — в 3—4 раза активнее дибенамина. После однократного введения симпатолитина (1—5 мг) собаке внутривенно адренолитическое

действие продолжается 3—5 дней. Инотропное и хронотропное действие адреналина на сердце симпатолитином не снимается. Не препятствует он и тормозящему действию адреналина на сокращения кишечника, а также не устраняет гипергликемического действия адреналина.

Таким образом, согласно современной терминологии, он обладает мощным и длительным α -адреноблокирующим действием и не влияет на β -адренорецепторы.

Большая его адренолитическая и симпатолитическая активность по сравнению с дибенамином объясняется тем, что благодаря большей подвижности атома брома по сравнению с хлором быстрее образуются этилениммониевые кольца. Вместе с тем бромсодержащие галоидалкиламины, каковым является симпатолитин, плохо всасываются слизистой, и потому для приема внутрь симпатолитин мало пригоден. Симпатолитин был успешно использован советскими авторами в экспериментах для блокирования α -адренорецепторов.

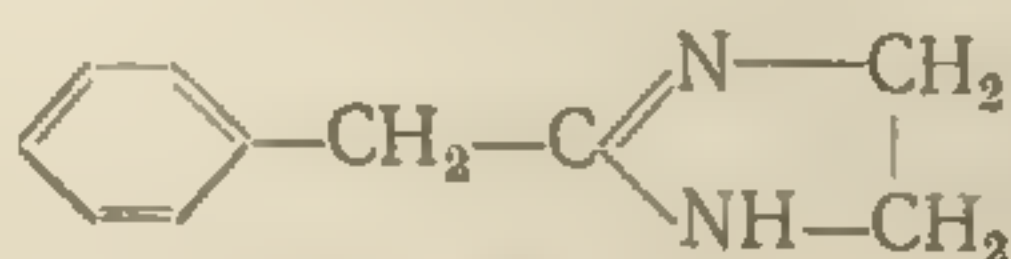
α -Адренолитическое действие феноксibenзамина используется в практической медицине для расширения периферических сосудов при их спазмах, в частности при болезни Рейно. В этих случаях препарат назначается внутрь в виде таблеток. Расширение кожных сосудов конечностей проявляется порозовением кожи и повышением кожной температуры. Попытки применить α -адренолитики как сосудорасширяющие гипотензивные средства при гипертонии успеха не имели.

Большое внимание привлекли данные о благоприятном действии феноксibenзамина при травматическом шоке. Основным угрожающим жизни явлением при травматическом шоке является падение кровяного давления. Однако введение сосудосуживающих средств, в частности α -адреномиметиков, в этом случае не показано. Наблюдениями установлено, что введение норадреналина и других α -адреномиметиков не устраняет падения кровяного давления при шоке. По-видимому, это объясняется тем, что при шоке чрезвычайный поток симпатических импульсов вызывается выделением чрезмерного количества норадреналина, вследствие чего повреждаются адренорецепторы. Дополнительное введение норадреналина может лишь усугубить патологическое состояние. Наоборот, α -адренолитики могут защитить адренорецепторы от повреждающего действия токсической концентрации норадреналина-медиатора. Следует заметить, что благоприятный эффект от феноксibenзамина при шоке наблюдается лишь в том случае, когда недостаток объема крови, вызванный катастрофическим расширением сосудов, предварительно компенсируется введением кровезамещающей жидкости. При травматическом шоке феноксibenзамин вводится внутривенно.

Остальные α -адренолитики в отличие от галоидалкиламинов вызывают лишь временное легкообратимое блокирование адре-

норадреналина, и действие их рассматривается как конкурентно антагонистическое по отношению к норадреналину.

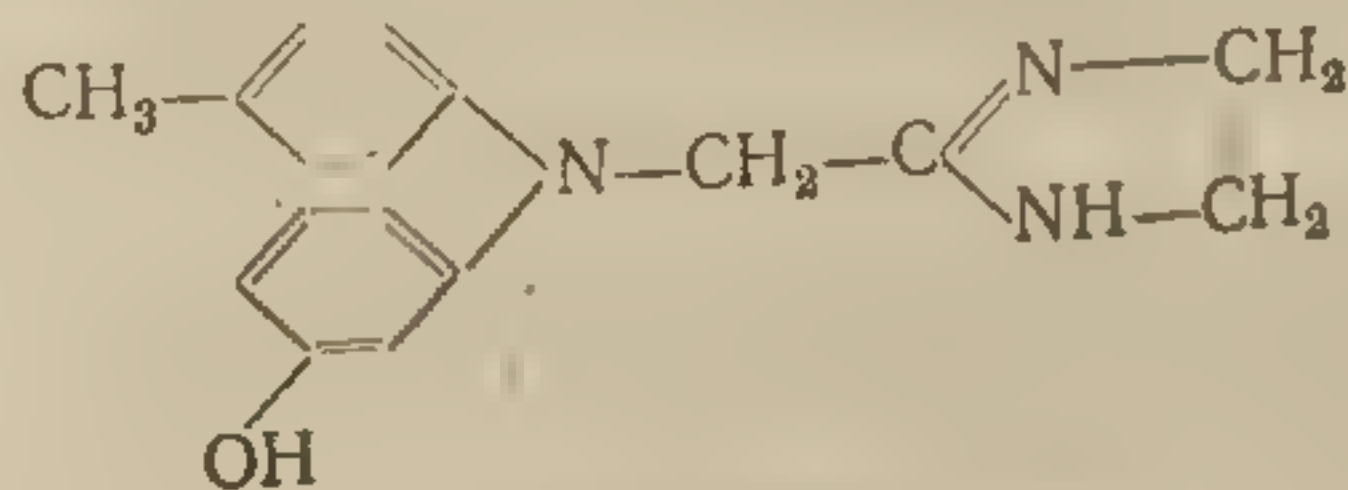
Имидазолиновые производные: толазолин (синонимы — присколь, бензолин).



Толазолин

Толазолин, выпущенный в свое время в СССР под названием «бензолин», был подробно обследован в нашей лаборатории А. А. Петропавловской (1948, 1949). Ею было обнаружено, что бензолин, наряду с адренолитическим действием, имеет некоторые гистаминоподобные свойства. Так, он повышает секрецию желудочного сока. Адренолитическое действие толазолина оценивали по его способности предупреждать прессорный эффект адреналина и вызываемое последним сокращение рога небеременной матки кролика, т. е., согласно существующей теперь терминологии, он обладает α -адреноблокирующим действием. На гладкие мышцы сосудов толазолин оказывает также прямое расширяющее действие. Применяется, как и другие α -адреноблокаторы, при спазмах периферических сосудов.

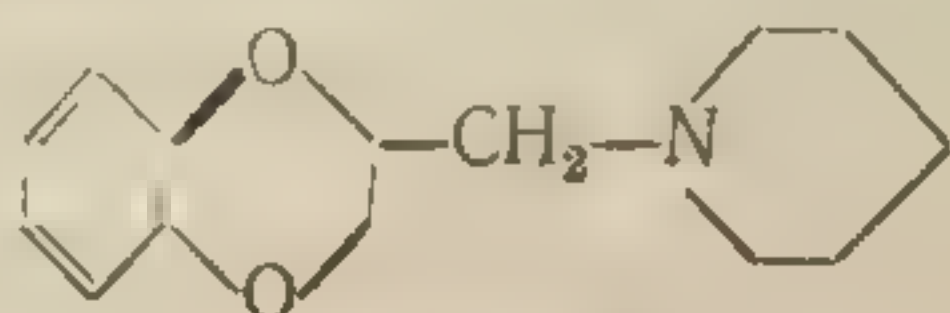
Фентоламин (синоним — регитин), как и толазолин, является производным имидазолина, но оказывает более сильное α -адреноблокирующее действие, чем толазолин, и сравнительно менее выраженное гистаминоподобное действие. Применяется, как и толазолин, главным образом при спазмах периферических сосудов внутрь в виде гидрохлорида. Как и большинство других адренолитиков, препарат более эффективно устраняет действие адреналина, чем симпатические импульсы, поэтому применяется для диагностики феохромоцитомы, так как он при этом заболевании значительно снижает кровяное давление, высокий уровень которого зависит от гиперadreналинемии.



Фентоламин

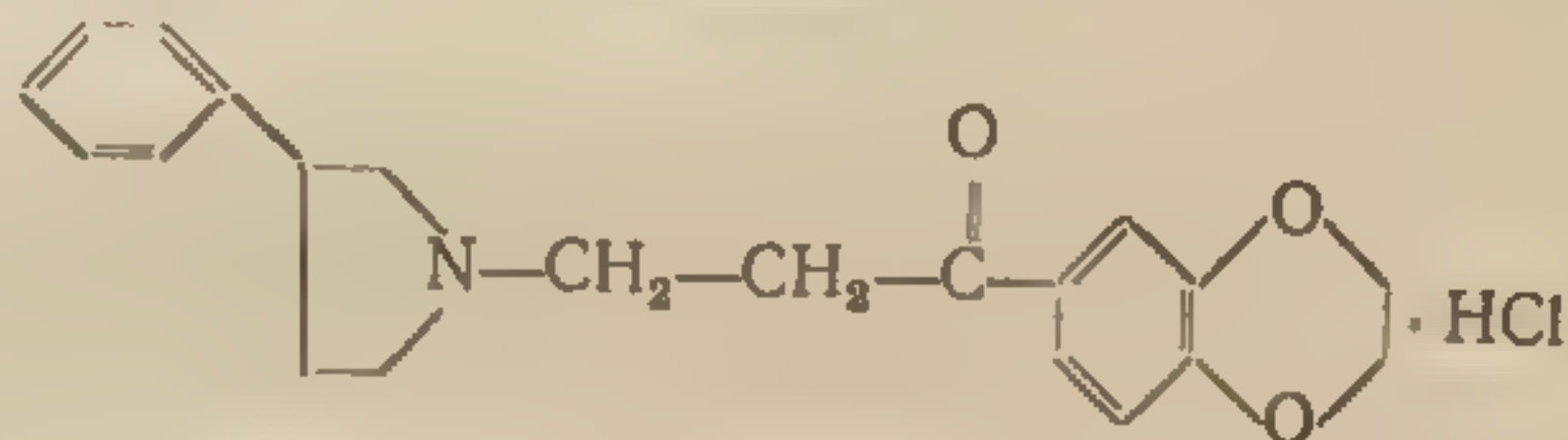
Производные бензодиоксана. Пипероксан (синоним — 933F), производное бензодиоксана. Относится к сравнительно коротко-временным и слабо действующим α -адренолитикам. Был одним из первых синтетических препаратов такого вида действия.

В настоящее время вследствие побочных эффектов практического применения не имеет.

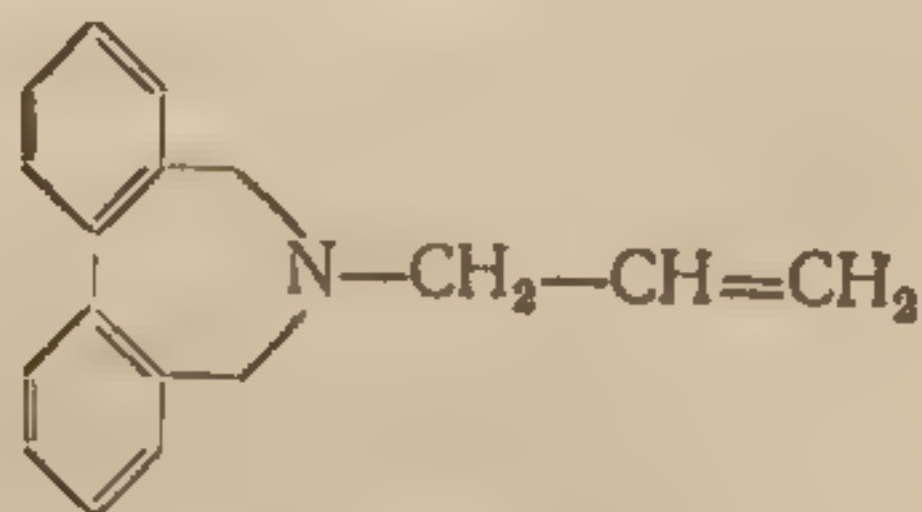


Пипероксан

Изучая фармакологические свойства оригинального советского препарата пирроксана, С. С. Крылов и Н. Т. Старых (1972) нашли, что он обладает периферическим и центральным преимущественно α -адреноблокирующим действием. Препарат получил клиническое применение.



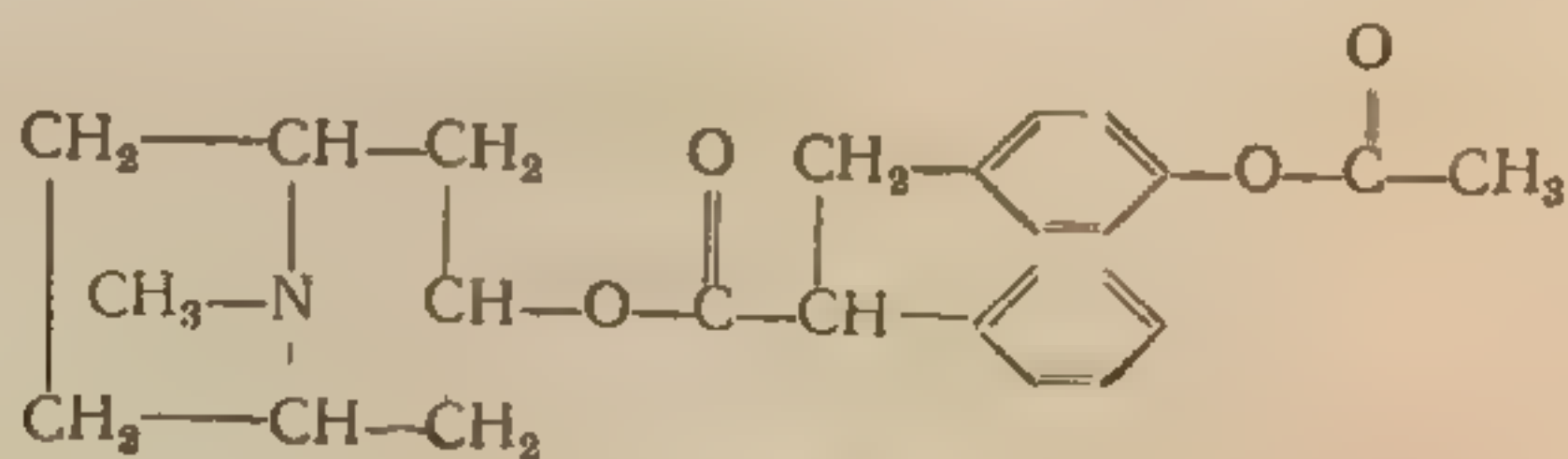
Пирроксан



Азапетин

Производное *дибензазепина* — азапетин. Подобно другим α -адренолитикам применяется при спазмах периферических сосудов.

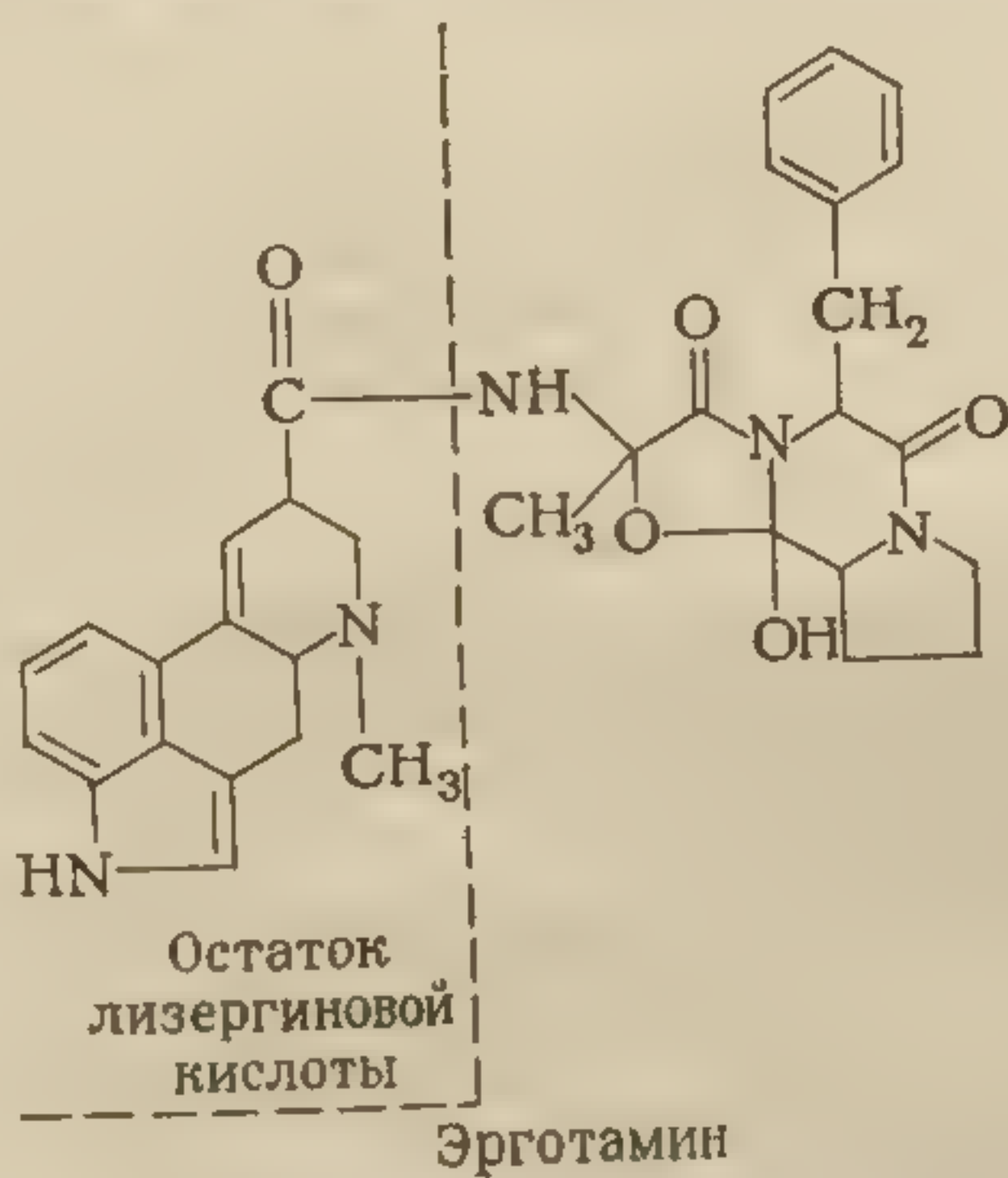
Производные *тропина*. Тропафен — оригинальный советский препарат из группы производных тропина, синтезированный, изученный и введенный в медицинскую практику сотрудниками ВНИХФИ [Машковский М. Д., Зайцева К. А., 1956]. Химически является сложным эфиром тропина и ароматической кислоты и потому по своей структуре близок к атропину. Судя по строению, от него можно ожидать не адренолитических, а холинолитических свойств. Действительно, тропифен обладает холинолитическим действием, но слабо выраженным, тогда как адренолитическое действие у него преобладает.



Тропафен

Тропафен рекомендуется для снятия спазма периферических сосудов и для купирования гипертонических кризов. Применяется также для диагностики феохромоцитомы.

Алкалоиды спорыньи. Алкалоиды маточных рожек давно известны как адренолитики. Они были использованы Н. Dall в его классических работах с адреналином и близкими к нему веществами. Алкалоиды спорыньи являются производными лизергиновой кислоты. К ним относятся алкалоиды группы эрготоксина (синонимы — эргокристин, эргокорнин и эргокриптин), эрготамин и эргоновин (синоним — эргометрин). В алкалоидах группы эрготоксина и в эрготамине лизергиновая кислота пептидными связями соединена с аминокислотами, и их молекулы отличаются высокой относительной молекулярной массой. Только эти алкалоиды спорыньи обладают адренолитическим действием. В молекуле эргоновина лизергиновая кислота соединена амидной связью с аминоспиртом и имеет сравнительно небольшую относительную молекулярную массу. Этот алкалоид лишен адренолитических свойств и обладает лишь действием на матку.



Также лишен адренолитических свойств синтетически полученный из лизергиновой кислоты ее диэтиламид (LSD), обладающий сильнейшими психогенными свойствами и являющийся антагонистом серотонина.

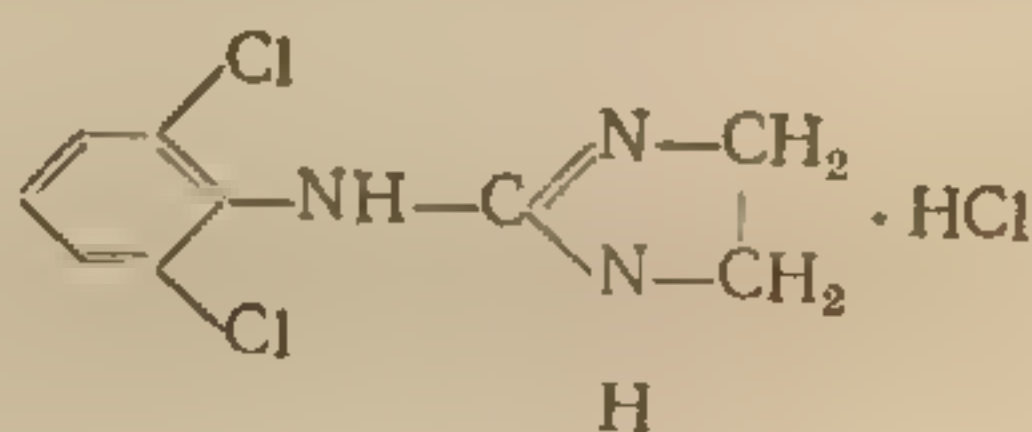
Сложная структура алкалоидов спорыньи, обладающих адренолитическим действием, не имеющим ничего общего со строением норадреналина, не дает возможности строить предположения о том, каким образом их молекулы осуществляют блокирование адренорецепторов. Возможно, что их адренолитическое действие объясняется прямым воздействием не на рецептор, с которым реагирует норадреналин, а на какие-то иные звенья процесса, возникающего при передаче адренергических импульсов (аллохронное действие по нашей номенклатуре). Эту точ-

ку зрения М. Л. Беленький и М. А. Витольня (1961) обосновали анализом механизма действия малых доз дигидроэрготоксина и дигидроэрготамина. Эти дозы вызывают прессорный эффект и сокращение третьего века кошки.

Полученные эффекты М. Л. Беленький, как и некоторые другие авторитетные фармакологи, рассматривал как проявление адреномиметического действия алкалоидов спорыньи, которое при больших дозах переходит в адренолитическое. Симпато-миметический характер этого действия подтверждается тем, что оно усиливается на фоне действия ганглиолитиков, а также кокаина и резерпина, т. е. агентов, повышающих адреномиметическое действие. Однако адреномиметическое действие малых доз алкалоидов спорыньи не снимается дибенамином, блокирующим те элементы адренорецепторов, на которые действует норадреналин. На этом основании М. Л. Беленький делает вывод, что алкалоиды спорыньи действуют на иные, более удаленные звенья адренореактивной системы, чем рецепторы, на которые действуют норадреналин и дибенамин.

Адренолитическое действие эрготамина и алкалоидов группы эрготоксина усиливается присоединением к их молекулам двух атомов водорода в ближайшем к карбоксилу ядре лизергиновой кислоты, имеющему двойную связь. Смесь гидрогенизированных таким образом алкалоидов группы эрготоксина, выпускаемая в виде этансульфонатов, называется дигидроэрготоксином (синонимы — редергам и гидергин), а гидрогенизированный эрготамин, выпускаемый в виде метансульфоната, — дигидроэрготамином. Как и другие α -адренолитики, дигидроэрготоксин и дигидроэрготамин применяются как сосудорасширяющие средства главным образом при спазмах периферических сосудов (болезнь Рейно и т. п.).

Французские ученые полагали, что созданный ими гипотензивный препарат *клонидин* (клонифен) обладает центральным адренолитическим действием, чем объясняется его гипотензивный эффект.



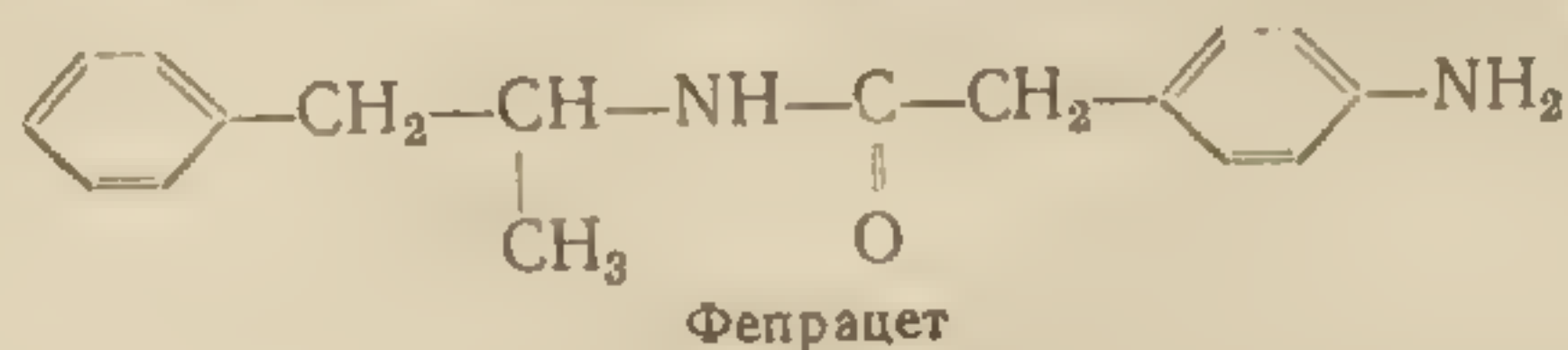
ST-155 (клонидин)

Действительно, клонидин является центрально действующим гипотензивным средством, но механизм его действия точно не установлен, и центральное его адренолитическое действие находится под сомнением.

Существует мнение, что клонидин обладает не адренолитическим, а, наоборот, центральным α -адреномиметическим действием, благодаря которому он оказывает тормозящее влияние на

сосудодвигательные центры продолговатого мозга. Согласно исследованиям финских авторов гипотензивное действие клонидина объясняется его влиянием на центральные опитные рецепторы [Soggranen N., 1972].

Как адренолитик с преимущественным центральным действием представляет интерес препарат, созданный в фармакологическом отделе ИЭМ АМН СССР и названный нами *фепрацет*. Идея создания этого препарата состояла в увеличении габаритов молекулы фенамина с целью превращения его из адреномimetика в адренолитик. Таким образом, мы следовали по тому же пути «утяжеления» молекулы агониста, который успешно используется для получения холинолитиков на основе структуры ацетилхоллина и его агонистов (см. раздел «Холинолитики»).



В качестве исходной структуры нами был взят не медиатор норадреналин, а его агонист фенамин, так как последний обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать мощное центральное действие. Для «утяжеления» молекулы фенамина к азоту был присоединен остаток парааминофенилуксусной кислоты. Полученный амид содержит ароматическое гидрофобное кольцо, способное создавать связи Ван-дер-Ваальса, а с другой стороны, при наличии незамещенной аминогруппы обладает достаточной растворимостью.

Фепрацет по действию на электроэнцефалограмму животных и по влиянию на температуру тела является антагонистом фенамина [Федяева Л. П., 1965, 1966], т. е., судя по этому, обладает центральным адренолитическим действием.

В наших экспериментальных работах мы пользуемся фепрацетом для блокирования центральных адренергических синапсов.

При рассмотрении химического строения перечисленных выше адренолитиков, производных имидазолина, бензодноксана и тропина, которым приписывается конкурентный антагонизм с норадреналином, обнаруживается, что их структура очень далека от строения норадреналина.

Объединяющей чертой их химического строения является лишь то, что все они содержат в молекуле третичный азот, а на некотором расстоянии от него ароматические кольца. Можно себе представить, что третичный азот этих соединений, окруженный сравнительно громоздкими кольцами, блокирует аннионную группу α -рецептора, играющую основную роль в его реакции с медиатором, а ароматическое кольцо, как и ароматическое кольцо норадреналина, образуя связи Ван-дер-Ваальса с соответствующей частью рецептора, обеспечивает атакующей молекулой

куле должную ориентацию. Однако расстояние между азотом и ароматическим кольцом у большинства этих соединений не соответствует расстоянию между азотом и ароматическим кольцом у норадреналина и ближайших к нему агонистов, что плохо вяжется с подобным предположением.

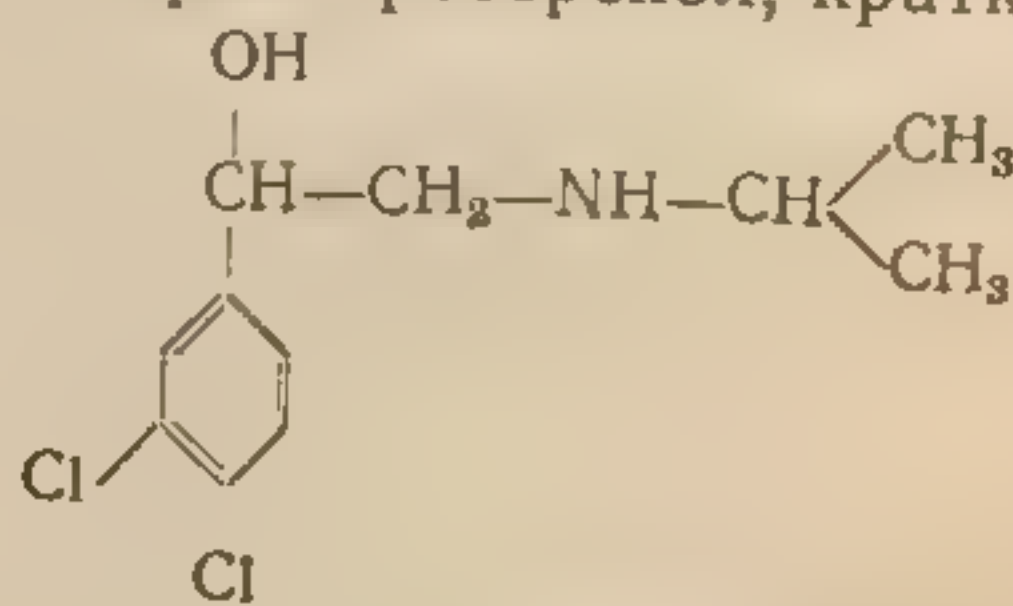
Постсинаптические β-адренолитики (β-адреноблокаторы)

Сравнительно небольшая группа β-адренолитиков по своему строению более однообразна, чем α-адренолитики, и ближе по структуре к норадреналину и его агонисту, возбуждающему β-адренорецепторы, — изадрина.

Из числа синтезированных до сих пор β-адренолитиков наиболее изучены три соединения: дихлоризопротеренол (DCI), пронаталол (неталид) и анаприлин (пропранолол, индерал). Последний, как обладающий наибольшей избирательностью действия при сравнительно малой токсичности, нашел клиническое применение. Все эти β-адреноблокаторы являются конкурентными антагонистами изадрина (изопротеренола), предупреждают и устраняют вызываемое им расширение сосудов и бронхов, ускорение и усиление сокращений сердца, а также вызываемое изадринном изменение тканевого обмена.

β-Адренолитики, блокируя β-рецепторы, устраняют возбуждающее действие на эти рецепторы адреномиметиков. Так, они изменяют характер действия адреналина, приближая его к норадреналину. После их введения адреналин уже не вызывает первоначального падения кровяного давления, не расширяет бронхов и не действует на ритм и силу сердечных сокращений. Предупреждая расслабление кишечных мышц, вызываемое изадринном, β-адренолитики не устраняют расслабления кишечных мышц, вызываемого адреналином и норадреналином, продолжающих действовать посредством находящихся в мышечной стенке кишечника α-адренорецепторов. На α-адренорецепторы перечисленные β-адренолитики практически не действуют.

Из трех названных соединений так называемый DCI был синтезирован в поисках производных изадрина, обладающих, как и последний, β-адреномиметическим действием. Заменяя гидроксилы изадрина при его фенольном кольце на хлор, получили так называемый дихлоризопротеренол, кратко DCI.

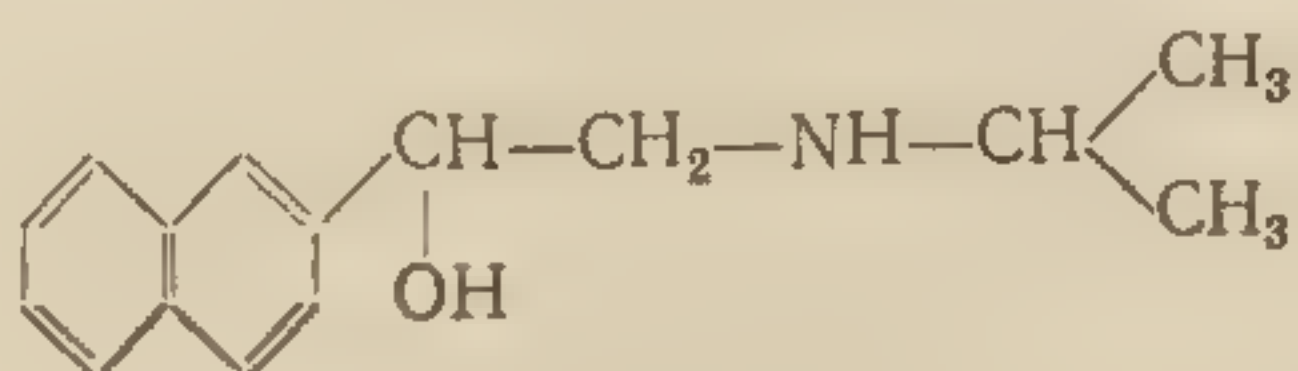


Дихлоризопротеренол

Фармакологическое обследование показало, что дихлоризопроterenол оказывает слабое первоначальное β -адреномиметическое действие, за которым следует длительное и сильно выраженное β -адреноблокирующее действие. Следовательно, DCI обладает частичным агонистическим и более выраженным антагонистическим действием по отношению к изадрину. Несомненно, этот антагонизм основан на структурном их сходстве и носит конкурентный характер.

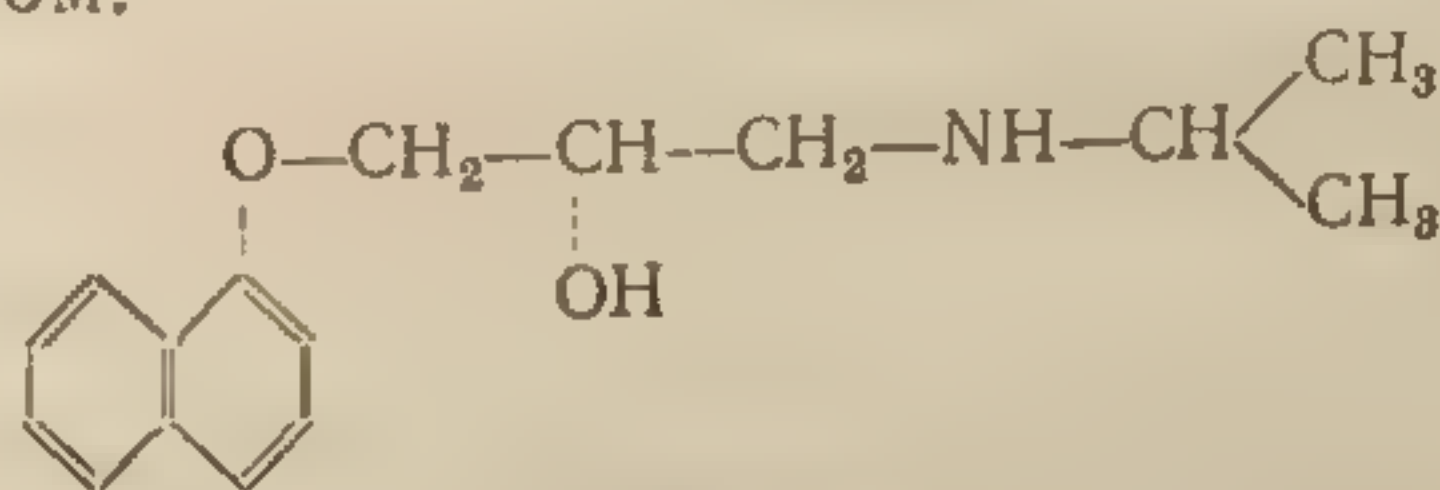
Вследствие начального возбуждения β -рецепторов, вызывающего тахикардию и падение кровяного давления, а также из-за некоторых других неблагоприятных эффектов DCI не нашел клинического применения.

Более пригоден для этой цели препарат, близкий по строению к DCI и изадрину, — пронеталол (синоним — неталид). Его структуру можно себе представить как молекулу изадрина, на месте пирокатехиновых гидроксильных групп которого стоит ароматическое кольцо, составляющее с фенильным кольцом изадрина нафтильную группу.



Пронеталол

Пронеталол, хотя и в меньшей степени, чем DCI, вызывает перед блокированием возбуждение β -рецепторов и в настоящее время также в медицинской практике не применяется. Он заменен более сильным избирательно действующим β -адренолитиком анаприлином.



Анаприлин

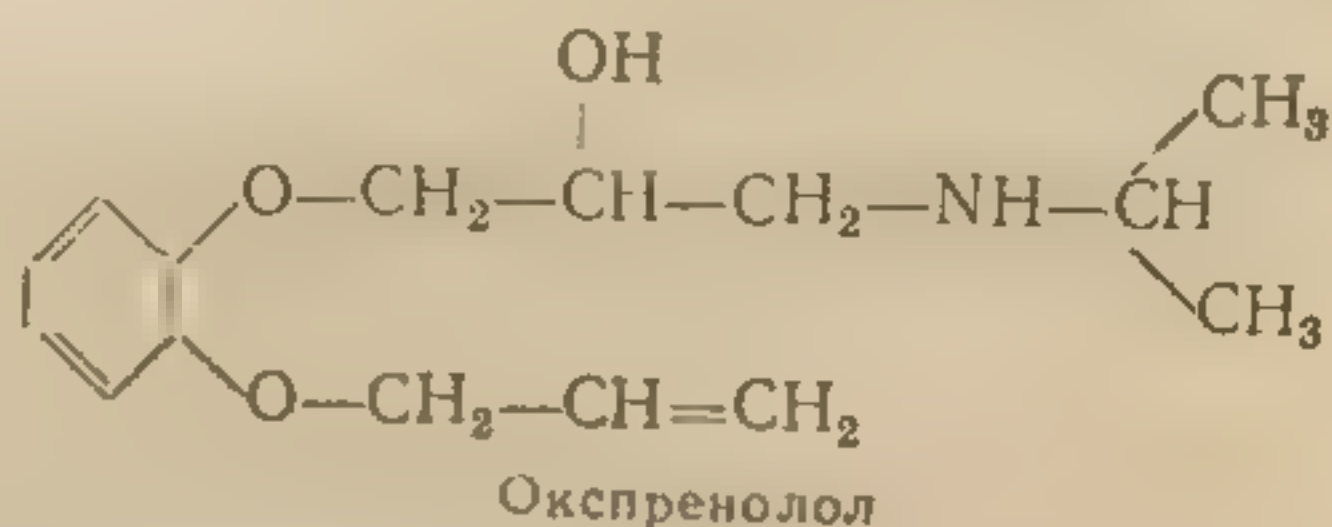
Как видно из формулы, анаприлин (синонимы — обзидан, индерал, пропранолол), как и другие β -адренолитики, имеет сходство с изадрином. Как и пронеталол, анаприлин содержит нафтильную, а не пирокатехиновую группу, т. е. можно себе представить, что гидроксильные группы последней замещены ароматическим кольцом. Боковая цепочка у всех трех перечисленных β -адренолитиков содержит, как и у изадрина, изопропиламин-этанольную группу. Однако, в отличие от изадрина, пронеталола и DCI, у анаприлина она присоединена не прямо к ароматическому кольцу, а через посредство группы $-O-CH_2-$. Это удаляет аминный азот от ароматического кольца на расстояние большее, чем предполагаемое расстояние между соответствующими груп-

пами рецептора. Однако у анаприлина боковая цепочка присоединена к ароматическому кольцу на один его углеродный атом ближе к замещенным атомам.

Анаприлин из всех предложенных к настоящему времени β -адренолитиков находит наиболее широкое применение в клинике, главным образом при аритмиях, а также при стенокардии. Вероятно, противоаритмическое его действие объясняется изменением обмена в сердечной мышце при блокировании β -рецепторов, но, возможно, оно и не связано с β -блокирующим действием анаприлина.

При сравнении строения описанных β -адренолитиков со строением ближайшего к норадреналину β -адреномиметика изадрина видно, что наиболее существенным общим для всех них отличием является замещение гидроксильных пирокатехинового кольца, которые, как было сказано выше, имеют решающее значение для реакции с β -адренорецепторами. По-видимому, такое замещение лишает молекулу способности активировать β -рецепторы, сохраняя способность связывать их.

К β -адренолитикам относится близкий по строению к изадрину окспренолол (синонимы — тразикор, коретал), обладающий выраженным β -адренолитическим действием на сердце и применяемый главным образом при аритмиях.



Зарубежными фирмами предложено еще несколько β -адренолитиков, не имеющих преимуществ перед анаприлином.

При сопоставлении структуры у всех известных веществ, обладающих β -адреноблокирующим действием, видно, что в отличие от α -адреноблокаторов они имеют структурное сходство с норадреналином и особенно с β -адреномиметическим агентом изадринном, что и является причиной конкурентного блокирования ими β -рецепторов.

Пресинаптические симпатолитики (блокаторы адренергических нейронов)

Вещества, принадлежащие к этому классу, блокируют передачу импульсов с адренергических нервов вследствие прекращения выделения с их концов медиатора. Этому прекращению предшествует временное повышение выделения, в различной степени выраженное у различных веществ этого класса. В отечественной литературе пресинаптические симпатолитики часто

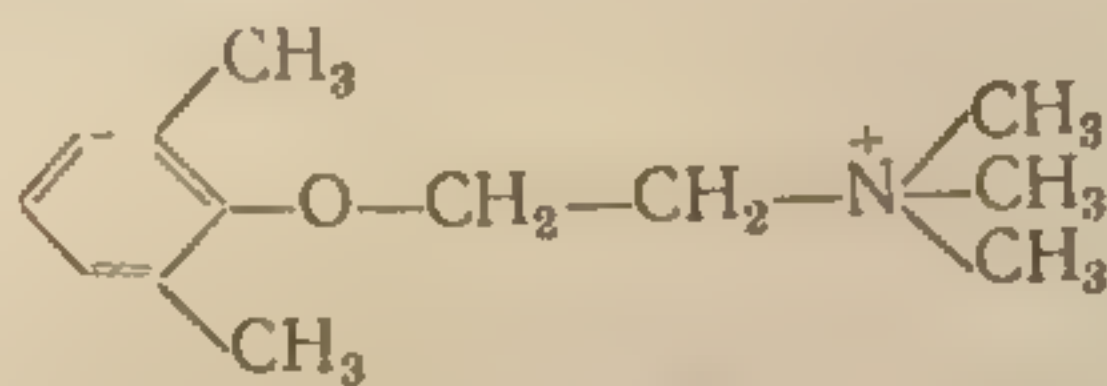
называют просто симпатолитиками в отличие от адренолитиков, так как они не прекращают, а даже повышают чувствительность рецепторов к адреналину и норадреналину, т. е. обладают избирательным симпатолитическим действием.

История создания пресинаптических симпатолитиков началась с неожиданного обнаружения симпатолитических свойств у некоторых соединений, синтезированных при изыскании новых ингибиторов аминоксидазы. Эта случайная находка привела к синтезу так называемого ксилохолина (синоним — ТМ-10), который является ксилоловым эфиром холина.

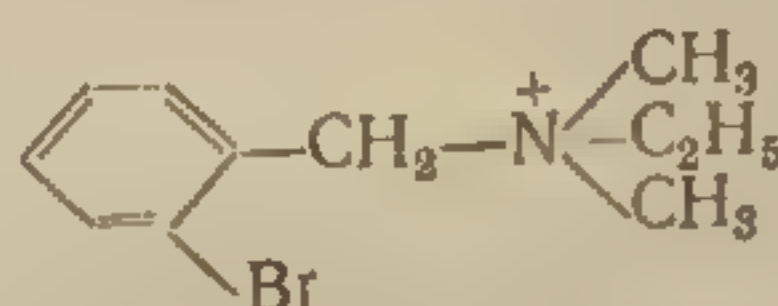
Ксилохолин не нашел клинического применения, так как, наряду с симпатолитическим, он обладает выраженным Н-холиномиметическим действием. Между тем его своеобразное симпатолитическое действие, при котором прекращается эффект раздражения постганглионарных симпатических волокон, а реакция на адреналин и норадреналин даже повышается, привлекло интерес фармакологов и побудило искать, исходя из строения ксилохолина, новые соединения, обладающие подобными симпатолитическими свойствами.

Первым значительным успехом этих поисков было создание бретилия (отечественное название — орнид).

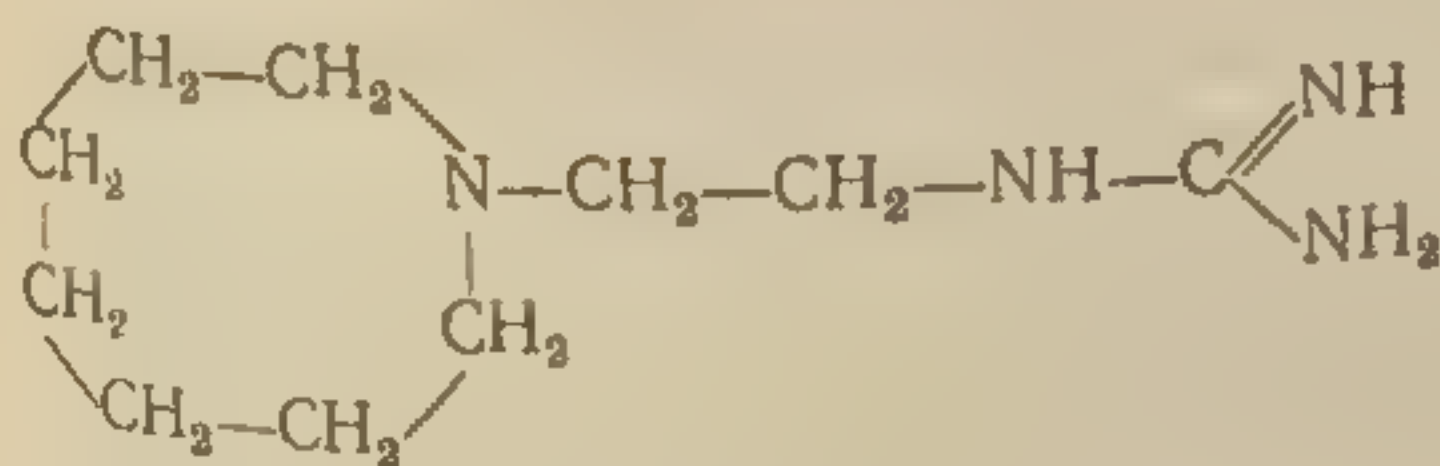
Бретилий некоторое время довольно широко применялся как гипотензивное средство, но в настоящее время оставлен из-за некоторых недостатков, из которых главный — быстрое «привыкание» к нему, т. е. значительное уменьшение эффекта при повторном применении. Взамен бретилия был предложен ряд других соединений, обладающих пресинаптическим симпатолитическим действием. Наиболее активным из них оказался октадин (гуанетидин).



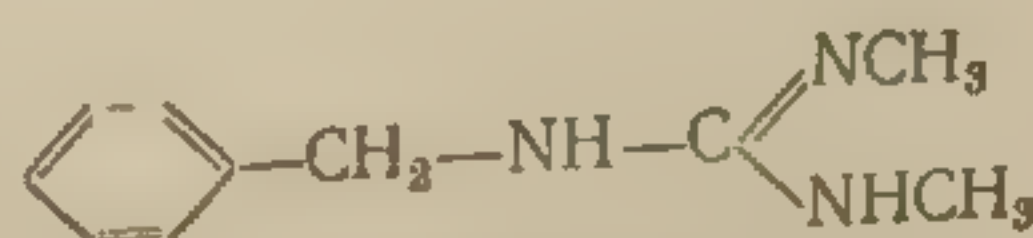
Ксилохолин



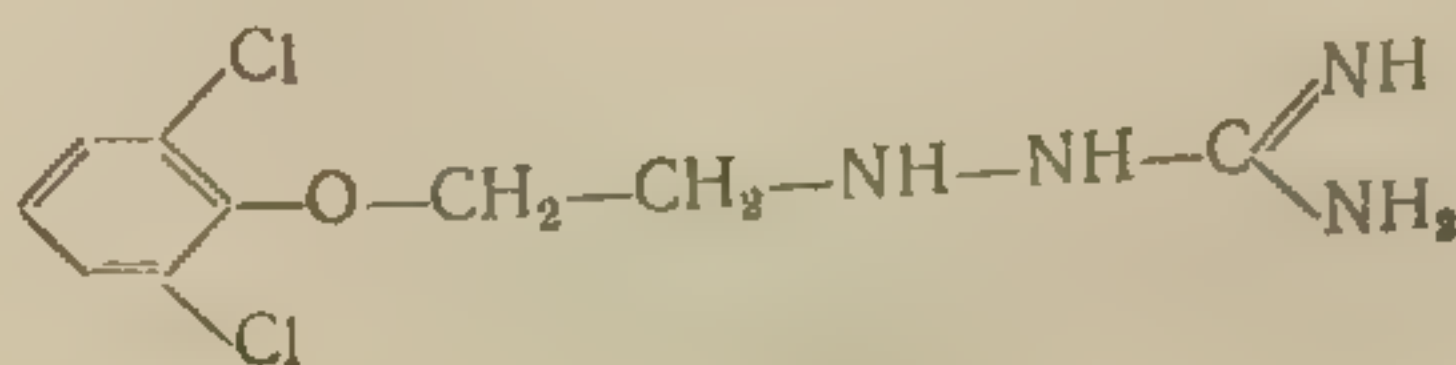
Бретилий (орнид)



Гуанетидин (октадин)



Бетанидин



Гуаноклор

Однако это предположение, как и вся гипотеза Берна и Ренда, приписывающая ацетилхолину роль промежуточного звена в процессе выделения норадреналина-медиатора, не получило общего признания.

Из всех синтезированных до настоящего времени пресинаптических симпатолитиков используется в практической медицине гуанетидин (отечественное название — октадин), применяемый в виде сульфата (синонимы — исмелин, изобарин).

В лечебной практике октадин применяется главным образом как гипотензивное средство.

В течение первых дней приема может наблюдаться некоторое повышение кровяного давления, что объясняется первоначальным усилением выделения медиатора из нервных окончаний в синаптическую щель. В дальнейшем кровяное давление снижается, что совпадает с наступлением симпатолитического эффекта. Гипотензивное действие октадина особенно выражено у гипертоников, когда имеется повышенный тонус сосудосуживающих симпатических нервов.

Преимущество пресинаптических адреноблокаторов как гипотензивных средств перед ганглиолитиками заключается в том, что первые блокируют только передачу симпатических импульсов, а вторые вместе с тем — передачу импульсов и по парасимпатическим нервам, что вызывает ряд побочных нежелательных явлений. Экспериментальные данные о предупреждающем действии пресинаптических симпатолитиков против развития нейрогенных дистрофий сердца и слизистой желудка предполагают возможность применения их в начальных стадиях заболеваний сердца и желудка нейрогенного характера, как, например, при язвенной болезни и дистрофии миокарда, а также при операциях на сердце для предупреждения рефлекторного поражения мышцы сердца.

Создание пресинаптических симпатолитиков и введение их в медицинскую практику явились одними из самых значительных достижений фармакологии медиаторных средств за последнее десятилетие. Фармакологические свойства пресинаптических симпатолитиков доказали возможность совершенно нового, доселе не использованного механизма действия нейротропных средств — влияния их на выход медиатора из нервных окончаний.

ПРЕПАРАТЫ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Адреналин (Adrenalinum). Выпускается в виде гидрохлорида и гидротартрата (*Adrenalini hydrochloridum, Adrenalini hydrotartras*) — белых или слегка окрашенных порошков, легко растворимых в воде, изменяющихся на воздухе и под действием света. Водные растворы, особенно гидрохлорида, малостойки.

Выпускается адреналина гидрохлорид по 10 мл 0,1 % раствора для наружного применения и в ампулах по 1 мл 0,1 % раствора для инъекций; адреналина гидротартрат ввиду большой относительной молекулярной массы применяется в 0,18 % растворе. Терапевтические дозы адреналина гидрохлорида при инъекциях для взрослых — по 0,3—0,75 мл 0,1 % раствора, а адреналина гидротартрата — 0,18 %. Высшие дозы 0,1 % раствора гидрохлорида и 0,18 % раствора гидротартрата взрослым под кожу или внутримышечно: разовая — 1 мл, суточная — 5 мл.

α-Адреномиметики

Норадреналина гидротартрат (Noradrenalini hydrotartras). Белый или почти белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде. Обычно норадреналин вводят внутривенно, разведенным в 5 % растворе глюкозы, содержащем 2—4 мл 0,2 % раствора норадреналина. Вводят со скоростью 20—60 капель в минуту под контролем артериального давления, чтобы систолическое давление поддерживалось на уровне 13,3—14,7 кПа (100—110 мм рт. ст.). Форма выпуска: ампулы по 1 мл 0,2 % раствора.

Мезатон (Mesatonum), синоним — фенилэфрина гидрохлорид. Белый или чуть желтоватый кристаллический порошок, легко растворимый в воде. При остром понижении кровяного давления мезатон вводят в вену в дозах 0,1—0,5—1 мл 1 % раствора в 250—500 мл 5 % раствора глюкозы капельно. Под кожу или внутримышечно вводят от 0,3 до 1 мл 1 % раствора, внутрь — по 0,01—0,025 г 2—3 раза в день. Высшие дозы взрослым внутрь: разовая — 0,03 г, суточная — 0,15 г; под кожу и внутримышечно: разовая — 0,01 г, суточная — 0,05 г; в вену: разовая — 0,005 г, суточная — 0,025 г. Выпускается в порошке и в ампулах по 1 мл 1 % раствора.

Фетанол (Phethanolum), синоним — этиладрианол. Белый или чуть кремовый кристаллический порошок, растворимый в воде. Применяется для повышения кровяного давления, назначается внутрь в таблетках по 5 мг 2—3 раза в день. Для быстрого эффекта вводится под кожу или внутримышечно по 1 мл 1 % раствора. При сильной гипотензии вводится медленно в вену 1 мл 1 % раствора повторно с интервалами в 2 ч или капельно в 5 % растворе глюкозы из расчета 1 мл 1 % раствора фетанола на 100 мл раствора, всего 300 мл, содержащих 30 мг препарата, со скоростью 60—80 капель в минуту. Местно (в конъюнктивальный мешок) при глаукоме по одной капле 3—5 % раствора 2 раза в день через 5—10 мин после закапывания миотика или в виде фетанолпилокарпиновой мази 1 раз на ночь.

Форма выпуска: таблетки в оболочке по 5 мг, 1 % раствор по 1 мл в ампулах, а также порошок для приготовления глазных капель.

β-Адреномиметики

Изадрин (Isadrinum), синонимы — изопреналин, изопротеренол. Белый кристаллический порошок, мало растворимый в воде. Применяется главным образом для купирования приступов бронхиальной астмы. Как бронхорасширяющее средство назначается в виде 0,5 % или 1 % раствора для ингаляций и в виде таблеток по 5 мг изадрина для рассасывания под языком. Выпускаются 0,5—1 % растворы во флаконах и таблетках по 5 мг препарата.

Алупент (Alupent), синоним — орципреналина сульфат (Orciprenalini sulfas). Применяется как бронхорасширяющее средство в виде ингаляций и парентерально. Форма выпуска: аэрозольные ингаляторы, содержащие 400 разовых доз (по 0,75 мг), ампулы по 1 мл 0,05 % раствора и таблетки по 0,02 г.

Адреномиметики непрямого действия

Фенамин (Phenaminum), синоним — амфетамин. Белый мелкокристаллический порошок, растворимый в холодной воде 1:20, а в горячей — 1:3. Обладает непрямым α- и β-адреномиметическим действием, обусловленным высвобождением им норадреналина-медиатора из нервных окончаний. Благодаря хорошей липондорастворимости проникает в мозг и вызывает центральный возбуждающий эффект. Применяется при нарколепсии, при заболеваниях, сопровождающихся сонливостью, апатией. Фенамин вызывает временное умеренное повышение работоспособности, но затем следует реакция в виде депрессии. Фенамин назначается внутрь: взрослым — по 5—10 мг 1—2 раза в день. Высшие дозы для взрослых: внутрь разовая — 10 мг, суточная — 20 мг. Форма выпуска — таблетки по 10 мг.

Эфедрин (Ephedrinum). Алкалоид различных видов эфедры. Применяется в виде **гидрохлорида** (Ephedrini hydrochloridum). Назначается для возбуждения как α-адренорецепторов (гипертензивный эффект), так и β-адренорецепторов (расширение бронхов при бронхиальной астме). Внутрь назначается взрослым по 25—50 мг 2—3 раза в день. Под кожу и внутримышечно как средство, повышающее кровяное давление, взрослым по 25—50 мг 2—3 раза в день.

Нафтизин (Naphthyzinum), синоним — санорин. Белый или чуть желтоватый порошок, растворимый в воде. Применяется главным образом местно на слизистых как сосудосуживающее и противовоспалительное средство в виде капель или для смазывания тампонов — 0,1 % водный раствор.

α -Адреноблокаторы

Фентоламин (Phentolaminum), синоним — регитин. Выпускается в виде гидрохлорида (Phentolamini hydrochloridum). Белый с кремовым оттенком порошок, мало растворимый в воде. Назначается внутрь в виде таблеток взрослым по 0,05 г 3—5 раз в день как средство при спазмах периферических сосудов. Форма выпуска — порошок и таблетки (по 25 мг).

Пирроксан (Pyrgoxanum). Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок, трудно растворимый в воде. Применяется для снижения как центрального, так и периферического симпатического тонуса. Назначается внутрь в таблетках по 15—30 мг (1—2 табл.) и парентерально по 1—3 мл 1 % раствора 1—3 раза в день. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая — 0,06 г, суточная — 0,18 г; парентерально: разовая — 0,045 г, суточная — 0,09 г.

Тропафен (Troparphenum). Белый или слегка сероватый кристаллический порошок, легко растворимый в воде. Применяется для расширения сосудов при патологическом спазме периферических артерий (эндартериит, болезнь Рейно). Препарат может применяться для купирования гипертонических кризов. Вводят тропафен под кожу, внутримышечно или внутривенно. При нарушении периферического кровообращения тропафен вводят внутримышечно или подкожно по 1—2 мл 2 % раствора 1—3 раза в день. Курс лечения — 20—30 дней. Для купирования гипертонических кризов вводят подкожно, внутримышечно и медленно в вену 1 мл 1 % раствора. Форма выпуска — ампулы, содержащие 20 мг лиофилизированного тропафена. Содержимое ампулы растворяется перед употреблением водой для инъекций.

Дигидроэрготамин (Dihydroergotaminum). Является дигидропроизводным эрготамин — одного из алкалоидов спорыньи. Применяется в виде метансульфоната, главным образом при мигрени и болезни Рейно. При мигрени рекомендуется вводить подкожно по 0,25—0,5 мг, при болезни Рейно принимают внутрь по 10—20 капель раствора, содержащего 2 мг в 1 мл.

β -Адреноблокаторы

Анаприлин (Aparilinum), синонимы — индерал, обзидан, пропранолол.

Анаприлин применяется при стенокардии и аритмиях. Назначается внутрь за 15—30 мин до еды начиная с 10—20 мг 3—4 раза в день. При необходимости доза постепенно увеличивается до 160 мг в сутки. Препарат, как и другие β -адреноблокаторы, противопоказан у больных с синусовой брадикардией, с атриовентрикулярной блокадой и при бронхиальной астме. Форма выпуска — таблетки по 10—40 мг.

Окспренолол (Oxprenololum), синоним — тразикор. Применяется при стенокардии и нарушениях ритма сердца. Назначается внутрь, начиная от 20—60 мг и повышая дозу до 120—180 мг в сутки. Форма выпуска — таблетки по 20 мг и 80 мг.

Пресинаптические симпатолитики

Октадин (Octadinum), синонимы — гуанетидин, изобарин, нсмелин.

Белый кристаллический порошок, мало растворимый в воде. Применяется при гипертонии как сильное гипотензивное средство. Назначается в виде таблеток, начиная с малой дозы (10—12,5 мг) 1 раз в день, постепенно повышая дозу не более чем на 25 мг через каждые 3 дня до 100 мг в сутки. Форма выпуска — порошок и таблетки по 10 и 25 мг.

Орнид (Ornidum), синоним — бретилий. Применяется при гипертонической болезни. Назначается внутримышечно или подкожно по 0,5—1 мл 5 % раствора 2—3 раза в день. Форма выпуска — ампулы по 1 мл 5 % раствора.

Прекурсор ложных адреномедиаторов — α -метилдофа (Methyldopa), синонимы — допегит, альдомет. α -Метилдофа применяется как гипотензивное средство при гипертонии и назначается внутрь в виде таблеток по 0,25 г.

Глава X

УЧАСТИЕ БИОГЕННЫХ МОНОАМИНОВ И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ ЕСТЕСТВЕННЫХ АГЕНТОВ В ПЕРЕДАЧЕ ИМПУЛЬСОВ В ЦЕНТРАЛЬНЫХ СИНАПСАХ

НОРАДРЕНАЛИН КАК МЕДИАТОР В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Одним из доказательств участия норадреналина в деятельности центральной нервной системы служит наличие его в ткани мозга.

Норадреналин в ткани мозга был обнаружен М. Vogt (1957), причем ему было показано, что количество его не зависит от наличия сосудов, имеющих симпатическую иннервацию. Наибольшее количество норадреналина было найдено в гипоталамической области. Впоследствии эти данные нашли полное подтверждение, и благодаря современным методикам было уточнено распределение норадреналина в нейронах различных областей мозга. Методика флюоресцентной микроскопии дала

возможность обнаружить норадреналин в телах центральных нейронов, аксонах и их окончаниях. При помощи электронной микроскопии в этих нейронах были найдены гранулы, тождественные гранулам периферических адренергических нейронов. Особенно четкие результаты дают эти методы после воздействия средствами, увеличивающими содержание норадреналина в ткани мозга. Такими средствами являются: введение норадреналина в желудочки мозга, воздействие ингибиторами аминоксидазы, а также введение животному прекурзора норадреналина — ДОФА.

Изменение распределения норадреналина в участках центральных нейронов можно получить путем их повреждения. При этом, как и при повреждении периферических адренергических нейронов, норадреналин накапливается выше места повреждения и исчезает в участке аксона к периферии от места повреждения. Описанные методы дали возможность с достаточной достоверностью составить «карту» распределения в мозге нейронов, содержащих норадреналин.

Тела нейронов, содержащих норадреналин, и их аксоны обнаруживаются во всех отделах мозга, но в очень различном количестве. Наибольшее число клеточных тел подобных нейронов находится в продолговатом мозге и стволе мозга, откуда аксоны идут в гипоталамус, лимбические образования, кору мозга, а также в спинной мозг. Флюоресцентный гистохимический метод обнаружил норадреналин на всем протяжении адренергических центральных нейронов, но особенно богаты ими вздутия, которые образуются окончаниями аксонов. Такие окончания в большом количестве имеются в гипоталамической области, что соответствует большому содержанию в ней норадреналина. По видимому, вздутия нервных окончаний являются теми пресинаптическими образованиями, где происходят выделение норадреналина, его обратный захват и хранение.

Имеются все основания полагать, что норадреналин в центральных нейронах образуется по тому же пути синтеза, что и на периферии, и с участием тех же ферментных систем, а именно по пути тирозин — ДОФА — дофамин — норадреналин. Так же как и в периферических нейронах, норадреналин, образующийся в центральных нейронах, сосредоточивается в гранулах, которые медленно движутся от тела клетки по аксону к его окончанию. Предполагается, что, так же как в периферических синапсах, норадреналин, передавая импульсы, выделяется в синаптические щели и в центральных синапсах. Однако этому нет прямых доказательств, так как невозможно отдельно собрать кровь или питательную жидкость, оттекающую от группы функционально однозначных, центральных нейронов. Также практически невозможно, несмотря на все успехи современной техники, раздражать без грубого повреждения мозга отдельный аксон или группу однозначных нейронов и, наблюдая наступившую

реакцию, улавливать выделяющийся медиатор. Одним из косвенных доказательств выделения норадреналина при передаче импульсов центральных нейронов являются результаты опытов с электрораздражением кусочков спинного мозга, когда удается обнаружить норадреналин, выделяющийся из него в питательную жидкость.

Опыты с введением в желудочки мозга радиоактивного норадреналина, а также с кусочками мозга, погруженными в его раствор, показывают, что подобно тому, как это происходит на периферии, окончания центральных адренергических нейронов способны «захватывать» норадреналин и хранить его.

Влиянием на синтез, хранение и обратный захват норадреналина объясняется центральное действие многих нейротропных веществ.

Обычным способом обнаружения адренорецепторов в каком-либо органе и анализа их физиологической роли является воздействие на них норадреналином, а также его агонистами. Для того чтобы использовать этот способ в отношении центральных адренорецепторов, необходимо вводить адреномиметики так, чтобы они воздействовали лишь на очень ограниченный участок мозговой ткани, где можно ожидать наличия популяции только функционально сходных нейронов. Для такой цели одним из адекватных способов является введение норадреналина и его агонистов в ткань мозга при помощи микроэлектрофореза с наблюдением возникающих при этом поведенческих реакций и изменением электроэнцефалограммы. При помощи микроэлектрофоретической методики адренорецепторы были обнаружены во всех отделах мозга, причем норадреналин, введенный в область некоторых синапсов, вызывал возбуждение, но в большинстве случаев давал тормозной эффект.

Ценные результаты для выяснения влияния норадреналина и его агонистов на адренорецепторы центральных синапсов дает микроинъекция в ткань мозга минимальных количеств адреномиметиков с одновременной регистрацией электрической активности нейронов.

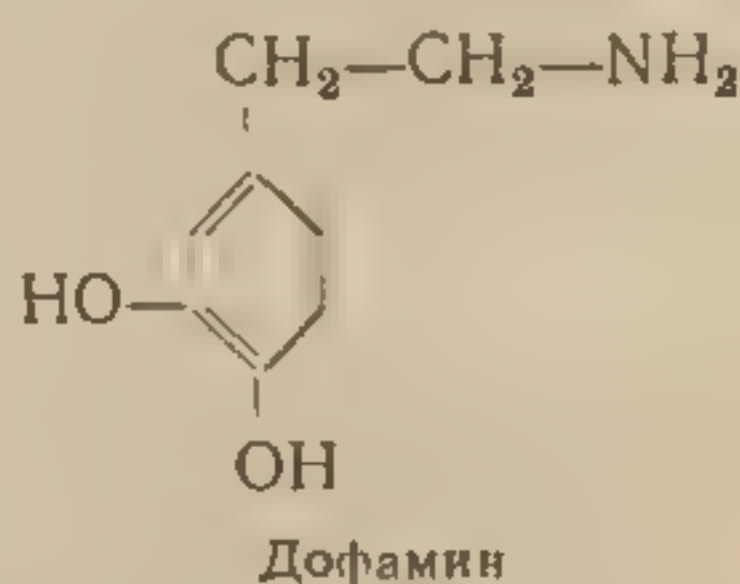
Опыты показали, что при воздействии β -адреномиметика изадрина на адренорецепторы восходящей ретикулярной формации наблюдалось ее возбуждение, протеренол снимал этот эффект. Напротив, норадреналин, возбуждающий преимущественно α -адренорецепторы, вызывает понижение возбудимости ретикулярной формации и тем оказывает депримирующий эффект на вышележащие структуры мозга. Действие норадреналина на ретикулярную формацию снимается α -адренолитиком фентоламином. Таким образом, согласно этим опытам, адренергические синапсы мезенцефалической ретикулярной формации передают как возбуждающие, так и тормозящие импульсы. Первые воспринимаются β -адренорецепторами, вторые — α -адренорецепторами [Бородкин Ю. С., Крауз В. А., 1968, 1971].

Надо признать, что полученные данные касаются экзогенного норадреналина, а эндогенный медиатор может оказывать иное действие.

Более сложные отношения были обнаружены в гиппокампе. Ю. С. Бородкин, В. А. Крауз (1973) вводили α - и β -адреномиметики и адренолитики в различные слои гиппокампа кролика. Как и в опытах на ретикулярной формации, изадрин во всех слоях оказывает возбуждающий эффект, а норадреналин — угнетающий. Однако применение адренолитиков выявило некоторые различия в свойствах адренорецепторов в различных слоях гиппокампа.

В то время как β -адренолитик протеренол (1—2 мкг) снимал возбуждающее действие изадрина как в верхних, так и в нижних слоях гиппокампа, α -адренолитик фентоламин (1—2 мг) действовал антагонистически по отношению к норадреналину, возбуждая слой базальных дендритов и слой пирамидных клеток, но введенный в слой апикальных дендритов дорсальной части гиппокампа оказывался неэффективным. По-видимому, в этой области α -адренорецепторы обладают своеобразием и проявляют по отношению к α -адреноблокаторам необычную для этого вида рецепторов резистентность.

ДОФАМИН



Дофамин является непосредственным прекурсором норадреналина.

К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о том, что дофамин в головном мозге не только служит прекурсором норадреналина, но играет и самостоятельную физиологическую роль, являясь, по-видимому, медиатором в особых «дофаминовых» синапсах.

В пользу такого представления говорит относительно высокое содержание дофамина в некоторых отделах головного мозга, именно в области полосатого тела и особенно в хвостатом его ядре (табл. 5). Это подтверждается гистохимическими данными, показывающими, что в хвостатом ядре имеется густая сеть окончаний аксонов, содержащих дофамин, тела которых находятся в substantia nigra.

Распределение дофамина в центральной нервной системе значительно отличается от распределения норадреналина, из чего

следует, что дофамин находится там не только как прекурсор норадреналина. В действительности он составляет более 50 % от всего количества имеющихся катехоламинов в мозге большинства млекопитающих.

Т а б л и ц а 5

Содержание катехоламинов в мозге собаки

Область головного мозга	Дофамин, нмоль/кг	Норадреналин, нмоль/кг
Мозг в целом	768,4	945,7
Продолговатый мозг	768,4	2187
Средний мозг	591,0	2423,5
Кора мозжечка	1773	3510
Гипоталамус	—	5911
Хвостатое ядро	40,785	590
Чечевицеобразное ядро	9,635	472
Кора мозга	—	2955

Есть основания полагать, что нейроны, содержащие дофамин, играют определенную физиологическую роль. Об этом свидетельствуют данные, согласно которым у больных паркинсонизмом имеется недостаток дофамина в центральной нервной системе. Устранение этого недостатка может быть достигнуто применением дофамина — диоксифенилаланином (ДОФА), применение которого уменьшает скованность и гиперкинез у таких больных.

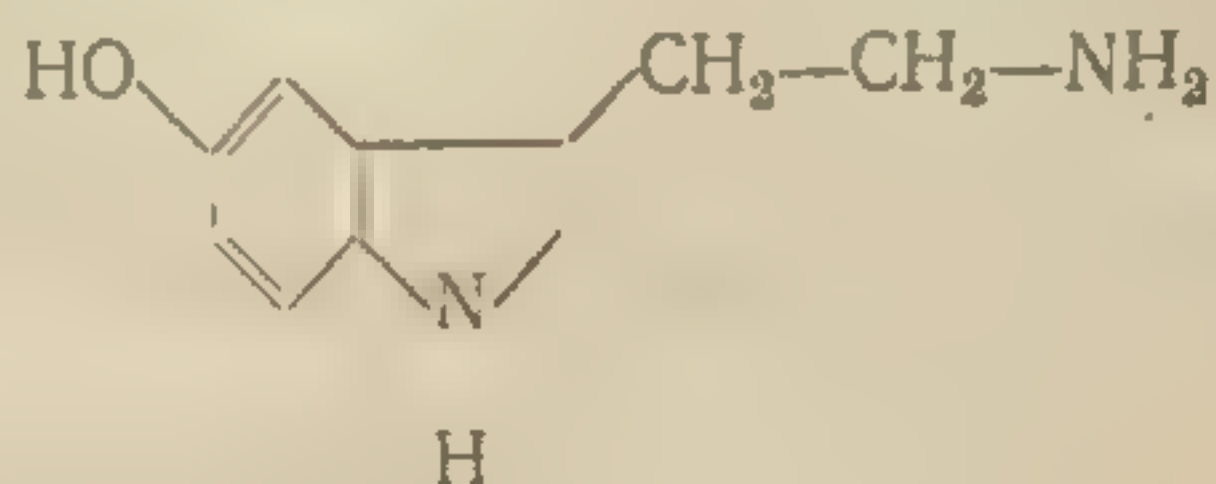
СЕРОТОНИН

Среди биогенных аминов, принимающих участие в деятельности центральной нервной системы, находится серотонин (5-гидрокситриптамин).

В 30-х годах нашего столетия итальянский фармаколог V. Erspamer, изучая биологически активные агенты, находящиеся в слизистой желудочно-кишечного тракта, выделил из нее вещества, обладающие сильным возбуждающим действием на гладкие мышцы. Он назвал это вещество энтерамином. Несколько позднее американские исследователи, изучая вещества, освобождающиеся при свертывании крови и сообщающие ей сосудосуживающие свойства, выделили субстанцию, названную ими серотонином.

Впоследствии удалось выделить серотонин в виде основания и определить его химическую структуру. Он оказался производным индола, 5-гидрокситриптамином.

Сокращенно это соединение называется 5-НТ, хотя часто его называют серотонином, и этот термин преимущественно применяется в советской литературе.



5-Гидрокситриптамиин (серотонин)

После определения химического строения серотонина V. Ersharper пришел к заключению, что выделенный им из слизистой кишечника энтерамин имеет ту же структуру.

Многочисленные фармакологические исследования показали, что серотонин имеет многостороннее действие.

Значительно выражено его раздражающее действие на чувствительные нервные окончания, и часть эффектов на дыхание и кровообращение при внутривенном введении серотонина является результатом рефлексов, возникающих с сосудистых рефлексогенных зон.

Серотонин обладает прямым положительным ино- и хронотропным действием на сердце, но при резорбтивном действии оно маскируется рефлексорной вагусной брадикардией. Благодаря прямому возбуждающему действию на гладкие мышцы сосудов серотонин при внутривенном введении вызывает прессорный эффект. Другие гладкие мышцы, особенно гладкие мышцы кишечника, также имеют свойство возбуждаться под влиянием серотонина.

Через гематоэнцефалический барьер серотонин проникает плохо, и при резорбтивном его действии реакция со стороны центральной нервной системы является рефлексорной.

При изучении прямого действия на различные пункты мозга серотонин вводится путем электрофореза, микроинъекцией или в желудочки мозга.

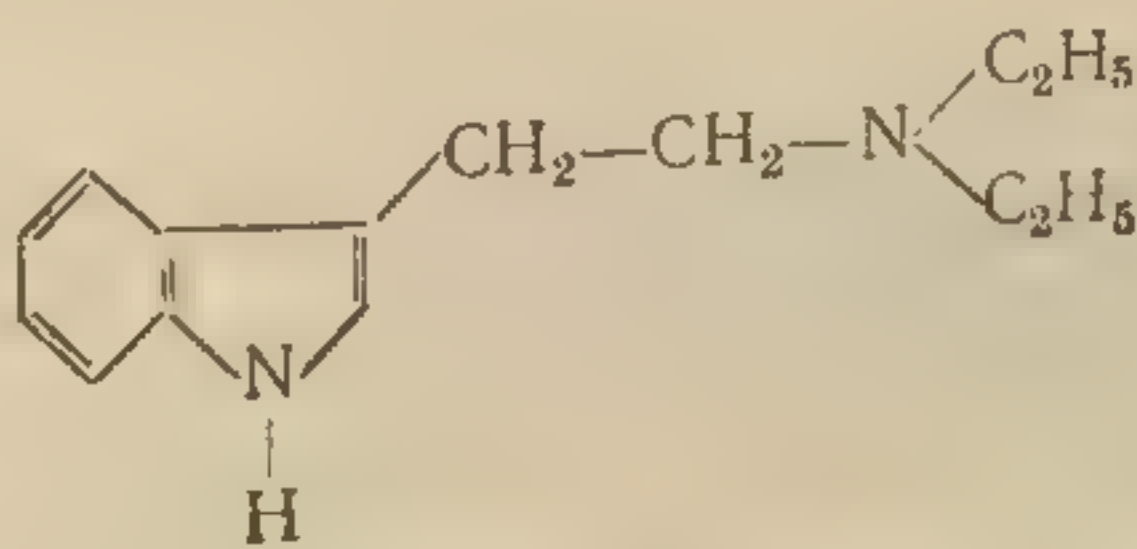
В организме млекопитающих серотонин преимущественно находится в слизистой желудка и кишечника, в тканях мозга и тромбоцитах крови. В мозге серотонин сосредоточен в особых нейронах, где он обнаруживается гистофлюориметрически. Тела этих нейронов находятся в системе ядер шва варолиева моста в стволе мозга, а аксоны распространяются по головному и спинному мозгу.

Большое внимание привлекло высокое содержание серотонина в ткани мозга. При разрушении областей мозга, в которых сосредоточены тела «серотониновых нейронов», содержание серотонина в мозге падает. Считается, что в эффектах, наблюдающихся при электрораздражении этих областей, принимает

участие серотонин, выделяющийся из нейронов в синаптическую щель и играющий, таким образом, роль медиатора [Brodie B. a. Watson D., 1968].

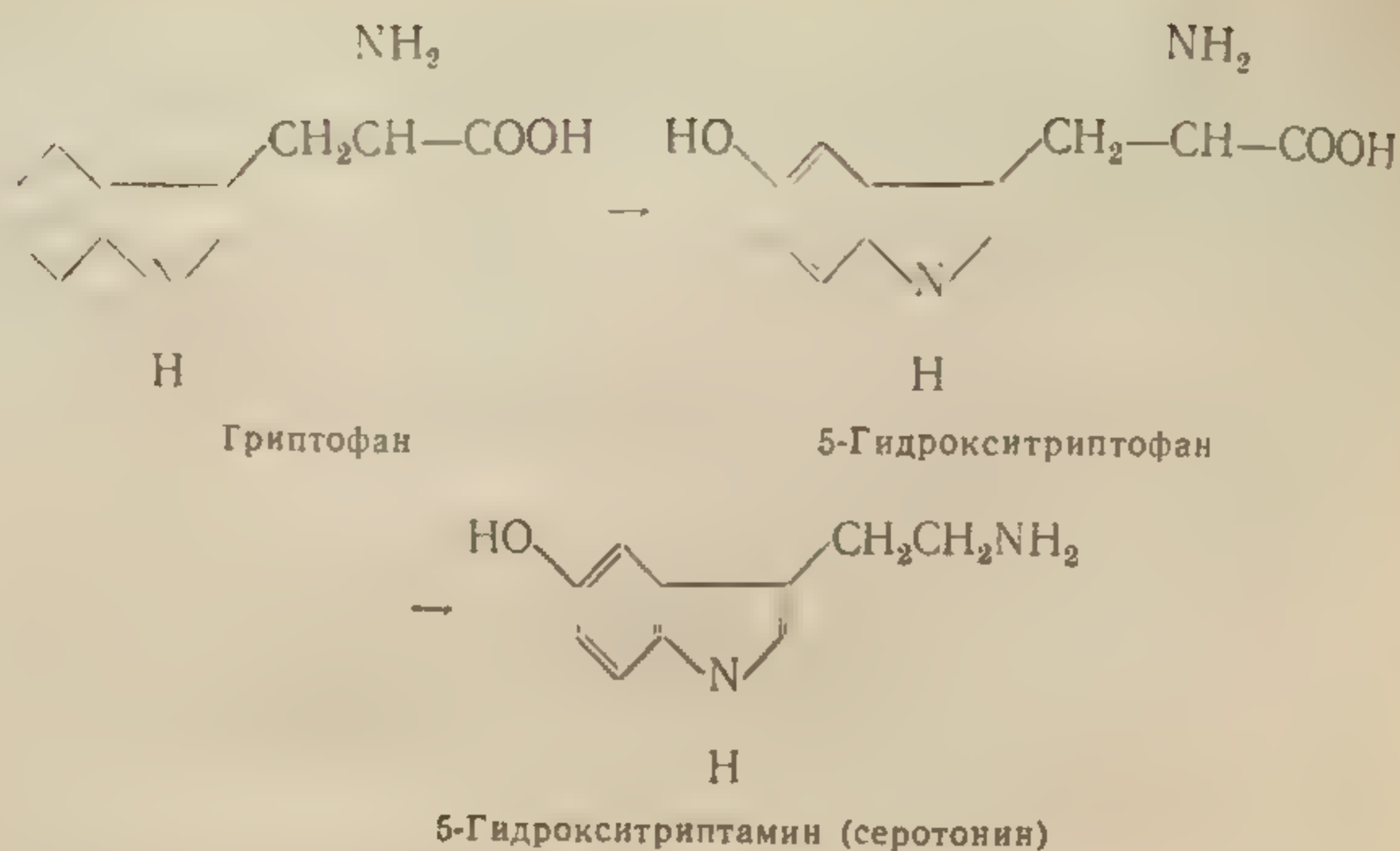
При введении серотонина путем ионтофореза в области, где расположены окончания «серотониновых нейронов», а также при инъекции его в желудочки мозга наблюдается, как и при воздействии норадреналином, в большинстве случаев угнетающий эффект, а в некоторых возбуждающий.

Одним из факторов, говорящих в пользу того, что серотонин принимает участие в деятельности головного мозга и что нарушение этого участия может вызывать психоз, является картина отравления диэтиламидом лизергиновой кислоты (LSD). Психотропные свойства этого производного лизергиновой кислоты, содержащейся в алкалоидах спорыньи, были случайно обнаружены на себе самом швейцарским химиком Гофманом, работавшим с этими алкалоидами. Прием ничтожных доз LSD вызывает галлюцинации и нарушения психики, напоминающие психоз. Галлюциногенными свойствами обладают также близкие к серотонину некоторые производные триптамина, в частности диэтилтриптамин. Английский фармаколог Гэддум показал, что LSD является антагонистом серотонина, снимая действие последнего на гладкие мышцы. Лизергиновая кислота и ее диэтиламид содержат, как и серотонин, индоловое кольцо. Наличие его позволяет допустить, что антагонизм между ними носит конкурентный характер. Вполне вероятно, что центральное психотропное действие LSD является результатом его конкуренции с серотонином за серотониновые рецепторы в головном мозге. Для оценки возможной роли серотонина в деятельности головного мозга следует обратиться к его синтезу и разрушению в организме.



Диэтилтриптамин

Источником синтеза серотонина является аминокислота триптофан, поступающая в организм с пищей и в основном служащая для синтеза белков, 2 % поступающего в организм триптофана под влиянием фермента триптофангидроксилазы превращаются в 5-гидрокситриптофан (5-НТР), последний же, декарбоксилируясь, превращается в 5-гидрокситриптамин (5-НТ), т. е. в серотонин.



Фермент, катализирующий это последнее превращение, — декарбоксилаза ароматических L-аминокислот — идентичен дофа-декарбоксилазе, т. е. ферменту, участвующему также в синтезе норадреналина. Ступенью синтеза серотонина, протекающей наиболее медленно, является превращение триптофана в 5-гидрокситриптофан. Именно эта ступень определяет время течения всего синтеза. Фермент, обеспечивающий эту стадию синтеза, обладает вместе с тем наибольшей специфичностью. Известен специфический ингибитор этого фермента — параклорфенилаланин, который вызывает значительное уменьшение содержания 5-НТ в тканях.

Разрушение серотонина в тканях происходит путем окислительного дезаминирования, под влиянием аминоксидазы, т. е. под влиянием того же фермента, который участвует в разрушении норадреналина.

Таким образом, как норадреналин, так и серотонин являются моноаминами, получающимися в организме из аминокислот, — тирозина и триптофана соответственно.

Первой стадией их синтеза является присоединение к аминокислоте гидроксила, осуществляемое под влиянием особых специфических ферментов. Дальнейшая стадия синтеза — окислительное дезаминирование — совершается общим для обоих аминов ферментом.

Разрушение норадреналина и серотина посредством окислительного дезаминирования происходит под влиянием одного и того же фермента аминоксидазы, и ее ингибиторы вызывают повышение содержания в мозге как норадреналина, так и серотонина.

Сходство между этими двумя биогенными аминами проявляется в одинаковом отношении к некоторым нейротропным веществам. Резерпин вызывает уменьшение содержания в мозге как норадреналина и дофамина, так и серотонина, а трицикли-

ческие антидепрессанты (группы имипрамина) приводят к повышению их содержания.

Влияние резерпина, ингибиторов аминоксидазы и трициклических антидепрессантов на содержание моноаминов в мозге дало основание предполагать, что этим влиянием объясняется их психотропное действие. Согласно этим представлениям седативное действие резерпина объясняется понижением содержания в мозге биогенных моноаминов, а возбуждающее действие ингибиторов аминоксидазы и трициклических антидепрессантов — его повышением.

Такое толкование находится в некотором противоречии с результатами прямого воздействия на мозг норадреналина и серотонина, при введении их ионтофорезом или микроинъекцией. Как было сказано выше, при таком воздействии норадреналин и серотонин в большинстве случаев оказывают угнетающий эффект, в то время как при накоплении их, вызываемом ингибиторами аминоксидазы и антидепрессантами, наблюдается повышение активности головного мозга.

Одним из объяснений этого противоречия может быть представление, что в условиях введения экзогенных моноаминов в мозг извне они действуют иначе, чем те же моноамины, но эндогенного происхождения в условиях их выделения из окончаний аксонов в синаптические щели.

Если согласиться с предположением, что уменьшение содержания в мозговой ткани биогенных моноаминов под влиянием резерпина и увеличение их под влиянием ингибиторов аминоксидазы и антидепрессантов являются причиной действия на центральную нервную систему этих психотропных веществ, встает вопрос: какому из биогенных аминов принадлежит ведущая роль в действии этих веществ, а следовательно, и в возникновении психопатологических состояний, при которых они применяются.

До сих пор нет решительных доказательств в пользу как «норадреналиновой», так и «серотониновой» гипотез психозов и соответствующего толкования механизма действия психотропных средств. На сегодняшний день обе эти гипотезы имеют право на жизнь, так как позволяют понять биохимическую сущность наиболее трудных для анализа патологических процессов и обосновывают их фармакотерапию.

Внимание психофармакологов и психиатров привлек вопрос о влиянии серотонина на стадии сна [Oswald I., 1968]. По современным данным, сон в своем течении периодически проходит две стадии. Начинается сон с так называемой «ортодоксальной» стадии, которая характеризуется появлением на электрокортикограмме медленных волн. Поэтому эту стадию иначе называют стадией медленных волн. У человека она длится 60—90 мин и сменяется второй, так называемой «парадоксальной» стадией. Во время этой стадии наступает десинхронизация

электрической активности коры мозга, и на электрокортикограмме появляются частые волны, характерные для пробуждения. Вместе с тем появляются частые ритмические движения глазных яблок и, согласно показаниям людей, разбуженных в это время, имеются яркие сновидения. Иначе эту стадию называют стадией быстрых движений глаз, или дремотной стадией.

Обычно парадоксальная стадия продолжается у человека около 20 мин, чтобы вновь смениться ортодоксальной стадией. Таким образом, в течение ночи у здорового человека сон состоит из 5 сменяющих друг друга периодов.

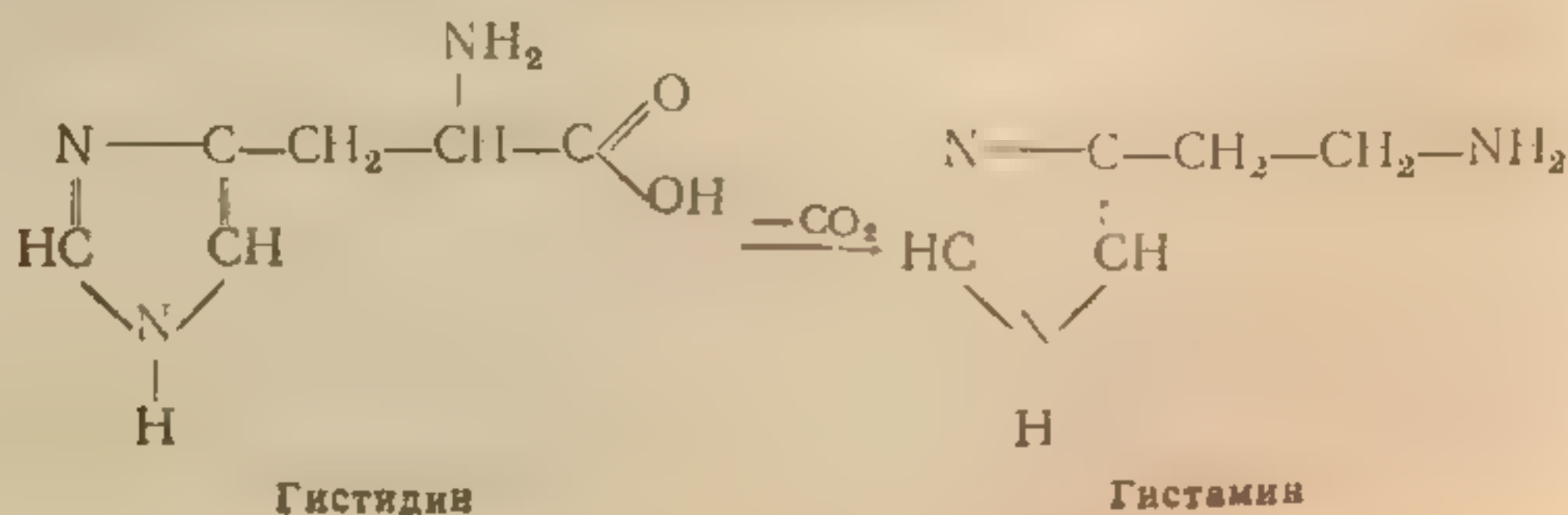
Согласно экспериментам на животных, введение серотонина в желудочки мозга увеличивает длительность ортодоксальной стадии сна. Наоборот, разрушение узлов мозга, в которых сосредоточены тела серотониновых нейронов, влечет за собой падение содержания серотонина в мозге, вызывая бессонницу.

Такой же эффект дает и ингибитор синтеза серотонина — параклорфенилаланин. Бессонница, вызываемая этим ингибитором, может быть временно устранена введением непосредственного прекурсора серотонина 5-гидрокситриптофана (5-НТР), превращение которого в серотонин не нарушается ингибитором и который восстанавливает уровень серотонина в мозге.

На основании этих фактов и дополнительного фармакологического анализа было построено представление о том, что серотонин мозга является одним из важных факторов, формирующих нормальный сон [Jouvet M., 1968].

ГИСТАМИН И ЕГО АНТАГОНИСТЫ

Гистамин при участии фермента гистидиндекарбоксилазы образуется из аминокислоты гистидина, входящей в состав многих животных белков. В неактивном состоянии гистамин содержится в так называемых тучных клетках, из которых освобождается при их повреждении различными факторами, в частности при взаимодействии на поверхности клеток антител с соответствующими антигенами, т. е. при анафилаксии, когда не происходит нейтрализации антигенов антителами в крови. При этом из тучных клеток поступают в кровь, кроме гистамина, некоторые другие биогенные амины, в частности серотонин.



Гистамин освобождается из тучных клеток также под влиянием некоторых природных токсинов: животных (змеиный и пчелиный яды), растительных (например, содержащихся в крапиве) и бактериальных. Среди гистаминасвобождающих средств имеется и ряд лекарственных веществ (курареподобные препараты, морфин и его производные и мн. др.). Гистаминасвобождающие вещества иногда образуются в организме из некоторых пищевых продуктов (устрицы, земляника и др.).

Гистамин содержится не только в тучных клетках, но и в некоторых тканях вне тучных клеток. Значительное количество гистамина находится в ткани мозга. Самое высокое содержание гистамина в мозге имеется в гипоталамической области, особенно в мамиллярных телах. Там же находится большое количество гистидиндекарбоксилазы — фермента, участвующего в образовании гистамина, и гистаминаметилтрансферазы — фермента, под влиянием которого происходит инактивирование гистамина. При участии этих ферментов происходит быстрое образование и инактивация гистамина в мозге, т. е. быстрый его «терновер», что служит одним из показателей участия гистамина в функции мозга. Предполагается, что гистамин является одним из медиаторов внутрицентральных импульсов.

При внутривенном или подкожном введении гистамин не оказывает прямого влияния на центральную нервную систему, так как не проникает через гематоэнцефалический барьер, но при инъекции в желудочки мозга даже самые малые дозы гистамина влияют возбуждающе на некоторые центры, в частности на рвотный, а на другие оказывают успокаивающее действие. Эффекты гистамина предупреждаются избирательными его антагонистами. Большое количество гистамина вне тучных клеток находится в слизистой оболочке желудка. В настоящее время нет сомнения, что гистамин играет важную физиологическую роль в секреции желудочного сока, являясь специфическим возбудителем секреции соляной кислоты. Клетки, выделяющие соляную кислоту, снабжены гистаминовыми рецепторами. Уже самые малые дозы гистамина (0,3 мг, 0,5 мг) при внутримышечном введении вызывают у человека отделение желудочного сока, очень богатого соляной кислотой. Подобные дозы не вызывают у человека никаких других явлений. Это действие гистамина полностью предупреждается его антагонистами, блокирующими H_2 -гистаминарецепторы.

Гистамин высокотоксичен. Наиболее характерные особенности его действия — спазмы гладких мышц и расширение капилляров. Расширение капилляров является результатом одновременного расширения прекапиллярных артериол и сужения посткапиллярных венул. Вместе с тем увеличивается проницаемость стенок мелких сосудов и капилляров. При резорбтивном действии гистамина наступает резкое падение кровяного артериального давления, так как в результате расширения капилляров в

них сосредоточивается масса крови и ее объем становится недостаточным для заполнения кровяного русла. Вследствие выхода плазмы крови в результате повышения проницаемости сосудистых стенок наступает ее сгущение и уменьшается ее абсолютный объем.

Вызываемый гистамином спазм бронхов приводит к затруднению дыхания. При резорбтивном действии гистамина наблюдаются также спастические сокращения кишечника и матки. Спазм гладких мышц является результатом прямого действия на них гистамина, поскольку он наблюдается и на изолированных органах.

У различных видов животных чувствительность к гистамину и характер его действия неодинаковы. Так, падение кровяного давления слабо проявляется у травоядных животных. Спазм бронхов выражен наиболее сильно у морских свинок.

Внутрикожное введение раствора гистамина вызывает реакцию, напоминающую ожог крапивой. На месте инъекции возникают краснота и отечность кожи, зависящие от расширения капилляров и повышения их проницаемости, а также зуд, который объясняют раздражающим действием гистамина на соответствующие чувствительные рецепторы в коже.

В организме гистамин разрушается главным образом ферментом диаминооксидазой (гистаминазой). Большое количество этого фермента содержится в слизистой оболочке кишечника. Этим объясняются слабое и непостоянное действие гистамина при приеме его внутрь, а также относительная безвредность того гистамина, который постоянно образуется в кишечнике при распаде белков. Существуют и другие пути инактивации гистамина в организме, а именно ацетилирование его аминогруппы и метилирование азота в имидазольном ядре.

Известен ряд синтетических соединений, являющихся антагонистами гистамина. Считают, что эти так называемые противогистаминные средства блокируют в тканях те биохимические системы, на которые действует гистамин (гистаминорецепторы).

Согласно современным представлениям действие гистамина на различные органы осуществляется через два вида рецепторов: H_1 - и H_2 -гистаминорецепторы.

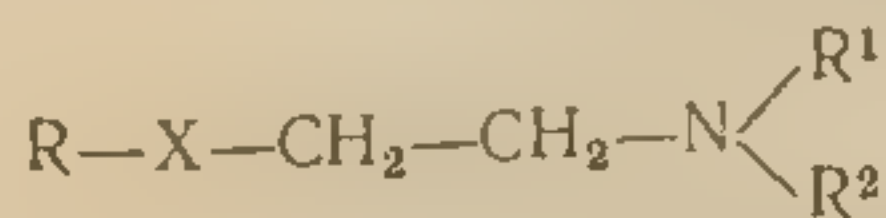
Сосуды и большинство гладких мышц содержат H_1 -рецепторы. Обкладочные же железы слизистой желудка, выделяющие соляную кислоту, и клетки ведущих узлов сердца содержат H_2 -рецепторы. Клетки ткани мозга содержат преимущественно H_1 -, но также и H_2 -рецепторы. Сам гистамин в одинаковой степени возбуждает как H_1 -, так и H_2 -рецепторы. Различие между обоими видами гистаминорецепторов сказывается в их различной чувствительности к антагонистам гистамина, к так называемым антигистаминным веществам.

Большинство антигистаминных веществ, первые из которых были синтезированы 30 лет тому назад, блокируют только H_1 -

рецепторы. Эти вещества снимают действие гистамина на кровяное давление и бронхи, но вовсе не влияют на вызываемую гистамином секрецию соляной кислоты. Типичными представителями блокаторов H_1 -гистаминорецепторов, H_1 -блокаторов, как их называют, являются димедрол и дипразин.

Антигистаминные вещества, блокирующие H_2 -гистаминорецепторы, созданы лишь в течение последних лет, и из них только один циметидин, лишенный вредного побочного действия, нашел применение в практике как средство, угнетающее секрецию соляной кислоты. Циметидин имеет строение, коренным образом отличающееся от H_1 -блокатора. В отличие от последних он содержит имидазольное кольцо, которое и служит, вероятно, структурой, связывающей его с гистаминорецепторами. Боковая же цепочка, с одной стороны, препятствует реакции с H_1 -рецепторами, с другой — мешает деформации макромолекулы H_2 -рецептора, т. е. его возбуждению.

Циметидин



где R представляет собой ароматическую или гетероциклическую структуру; X — кислород, азот или метиленовую группы, а R¹ и R² — чаще всего метильные группы.

Н₁-противогистаминные средства широко применяют при лечении различных типов аллергических состояний. Наиболее

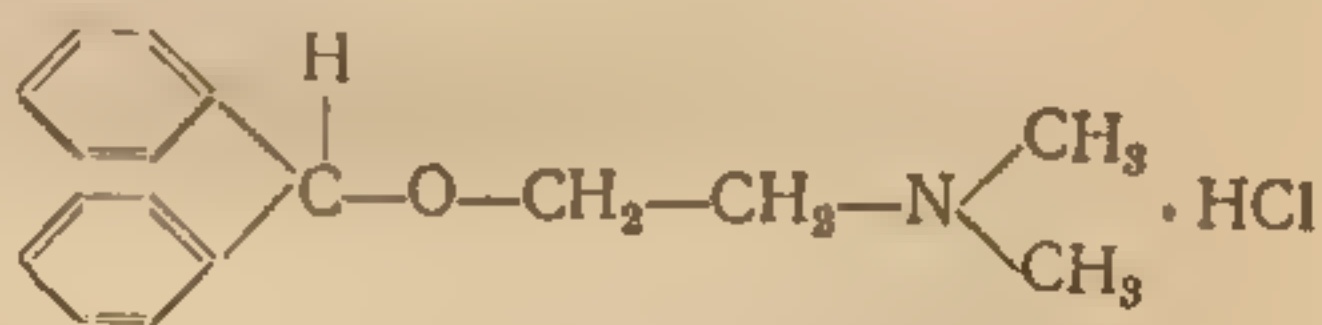
успешно применение противогистаминных средств при острых аллергических реакциях со стороны кожи и слизистых (крапивница, аллергический дерматит, аллергический насморк, сенная лихорадка). Терапевтический эффект от применения противогистаминных средств получают также при ангионевротическом отеке, сывороточной болезни, значительно реже при бронхиальной астме. При хронических кожных заболеваниях аллергической природы эффект противогистаминных средств нередко ограничивается только устранением чувства зуда.

Помимо противогистаминного действия, H_1 -антагонистические вещества проявляют и другие виды фармакологической активности: они оказывают местноанестезирующее, холинолитическое и антиаритмическое действие.

Практически важной стороной фармакологического действия большинства H_1 -противогистаминных средств является их угнетающее влияние на центральную нервную систему. Они оказывают седативное и слабое снотворное действие и потенцируют эффект наркотических, снотворных и анальгезирующих средств.

Различные противогистаминные средства отличаются друг от друга не только по противогистаминной активности, но и по степени выраженности других сторон их фармакологического действия.

H_1 -противогистаминным средством наиболее простого строения является димедрол.



Димедрол

Димедрол оказывает выраженное H_1 -противогистаминное действие. Он предотвращает смерть морской свинки от четырехкратной смертельной дозы гистамина, а также предотвращает и устраняет вызываемые гистамином падение кровяного давления и спазм гладких мышц.

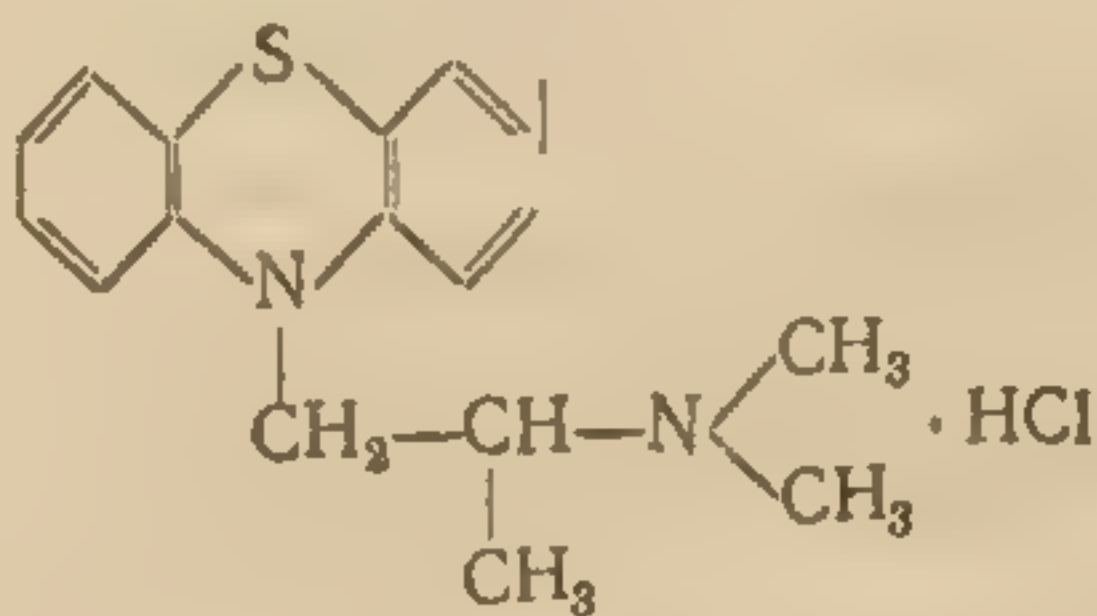
Так как у димедрола имеются выраженные местноанестезирующие свойства, то при приеме его в форме порошков может возникать чувство онемения в слизистой ротовой полости. Благодаря холинолитическим свойствам димедрола и его прямому действию на гладкую мускулатуру он расслабляет спазмы гладкой мускулатуры и может быть использован в качестве спазмолитического средства. Холинолитическими свойствами димедрола объясняется сухость во рту, которая наблюдается при применении этого препарата. Димедрол оказывает седативное и слабое снотворное действие и имеет противорвотные свойства. Это его влияние на центральную нервную систему используют, применяя димедрол *per se* или в сочетании с другими снотворными при нарушении сна, а также назначая его для предупреждения

дения морской и воздушной болезни. С другой стороны, сонливость, вызываемую димедролом, нередко приходится рассматривать как побочное действие этого препарата, отражающееся на работоспособности больного.

Димедрол обычно принимают внутрь, но можно вводить его также внутримышечно и внутривенно. Под кожу его не вводят, так как он обладает раздражающими свойствами. При аллергических заболеваниях глаз димедрол часто применяют местно в виде глазных капель.

Противогистаминное действие оказывают также многие производные фенотиазина, в частности дипразин. Последний относится к числу наиболее мощных современных H_1 -противогистаминных средств.

Противогистаминная активность дипразина выше, чем димедрола. Сильнее выражены у него и седативные свойства. Подобно аминазину, дипразин потенцирует действие снотворных, наркотиков, анальгетиков, местноанестезирующих средств и обладает противорвотным действием.



Дипразин

Препараты. Димедрол (Dimedrolum). Легко растворимый в воде порошок. Выпускаются таблетки по 0,005—0,05 г и ампулы по 1 мл 1 % раствора для внутримышечного и внутривенного введений. Высшие дозы: разовая — 0,1 г, суточная — 0,25 г.

Дипразин (Diprazinum). Легко растворимый в воде порошок. Выпускаются таблетки по 0,025 г и ампулы по 1 мл 2,5 % раствора для внутримышечного и внутривенного введений. Высшие дозы: разовая — 0,05 г, суточная — 0,15 г.

ПРОСТАГЛАНДИНЫ

Простагландины относятся к так называемым аутоксидам, т. е. к аутофармакологическим агентам (от греческих слов «аутос» — сам и «акос» — снадобье).

Первые представители простагландинов были выделены из различных тканей в 30-х годах нашего века, и название это дал фон Эйлер веществу, полученному им из семени и гомогената предстательной железы. Впоследствии то же вещество и близкие к нему соединения были получены из других, если не из всех животных тканей, и на всех них распространилось название «простагландины».

В 60-х годах, т. е. 30 лет спустя после выделения первых простагландинов, было выяснено их химическое строение. Они являются производными гипотетической жирной «простаноевой» кислоты, которой приписывается следующее строение (схема 15).

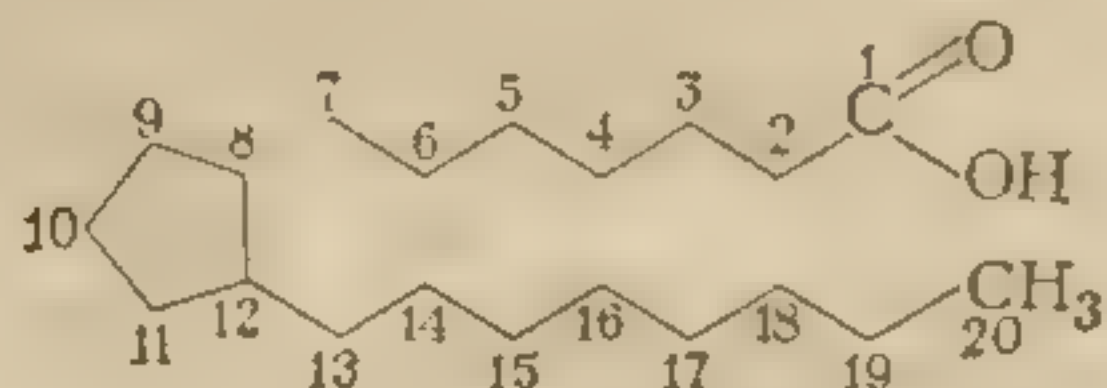


Схема 15. Простаноевая кислота

В основе ее лежит цикlopентановое кольцо, к которому присоединены две алифатические цепочки, одна из которых несет карбоксильную группу. Простагландины, которые являются производными этого гипотетического соединения, разделяются на две главные группы — группу Е и группу F.

В простагладинах Е к цикlopентановой группе присоединены один гидроксил и одна кетогруппа, в простагландинной группе F — два гидроксила. Дальнейшее деление (1, 2, 3) обозначает количество двойных связей в боковых цепочках.

Всего известно более 16 простагландинов, очень близких друг к другу по строению. Простагландины представляют исключительный интерес для нейрофармакологии, так как обладают очень большой физиологической активностью и особенно интенсивно выделяются из различных тканей при раздражении их афферентных нервов.

Однако им никак нельзя приписать роли медиаторов, так как они далеко не во всех случаях сами повторяют эффекты тех нервов, которые вызывают их выделение. Так, например, раздражение блуждающего нерва ведет к повышению выделения простагландинов стенкой желудка, но при приеме простагландинов внутрь они уменьшают секрецию желудочного сока и поэтому были рекомендованы при язвенной болезни. Раздражение чревного нерва одновременно с сокращением селезенки ведет к значительному повышению выхода простагладина Е₂. Однако этот простагландин сам не вызывает сокращения селезенки, а, наоборот, расслабляет ее.

Кроме селезенки, простагландины действуют и на другие гладкие мышцы, вызывая в некоторых случаях (в зависимости от вида мышц и от условий эксперимента) как расслабление, так и сокращение мышц. Большинство авторов, занимавшихся изучением действия простагландинов, приписывали им не медиаторное, а модулирующее действие. Высокая концентрация различных простагландинов определяется в ткани мозга, и выделение их усиливается при раздражении мозга как прямом, так и в результате раздражения соседнего полушария.

Введение в желудочки мозга уже малых доз простагландинов оказывало сильное центральное действие. Однако проста-

гландинам трудно приписать роль медиаторов в центральной нервной системе. Существенным доводом против такого предположения является равномерное распределение простагландинов в различных участках мозга. Более вероятно, что на центральную нервную систему простагландины оказывают не медиаторное, а модулирующее влияние.

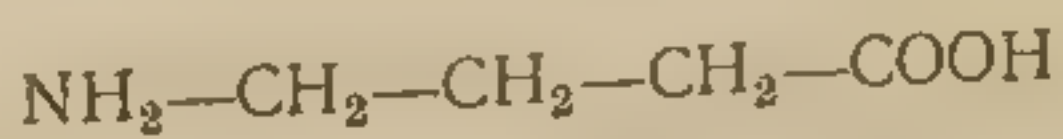
Наиболее чувствительной к простагландинам является репродуктивная система женщин. Принимая во внимание большую их концентрацию в семени и хорошую способность всасываться слизистой влагалища, высказывалось предположение, что простагландины способствуют оплодотворению, действуя на шейку и тело матки и маточные трубы, но имеются данные, противоречащие этому предположению и указывающие на противозачаточное действие простагландинов. Теоретический и практический интерес представляет возможное участие простагландинов в процессе воспаления. Имеются данные, согласно которым некоторые нестероидные противовоспалительные средства, в том числе ацетилсалициловая кислота, тормозят выделение простагландинов и их синтез, чем и объясняется эта сторона терапевтического действия ацетилсалициловой кислоты.

Очень разнообразное и многостороннее действие простагландинов и высокая чувствительность к ним самых различных тканей и физиологических систем побудили испытывать их лечебное применение по разным показаниям и предлагать гипотезы о их физиологическом значении. В частности, простагландины предлагались как abortивные средства. Действительно, примененные в ранних стадиях беременности, они часто вызывают аборт, но действие это далеко не надежно, а иногда сопровождается тяжелыми осложнениями. Усиливающее действие на сокращение матки предлагалось использовать совместно с окситоцином или вместо него для усиления родовой деятельности.

Подытоживая краткое сообщение о физиологической активности простагландинов, следует сказать, что, несмотря на высокую их активность, их роль в физиологических и патологических процессах до сих пор остается неясной, а фармакотерапевтическое применение — необоснованным и сомнительным.

АМИНОКИСЛОТЫ АМИНАЛОН И ГЛИЦИН

Аминалон (гамма-аминомасляная кислота). Сокращенно называется GABA (γ -aminobutyric acid).



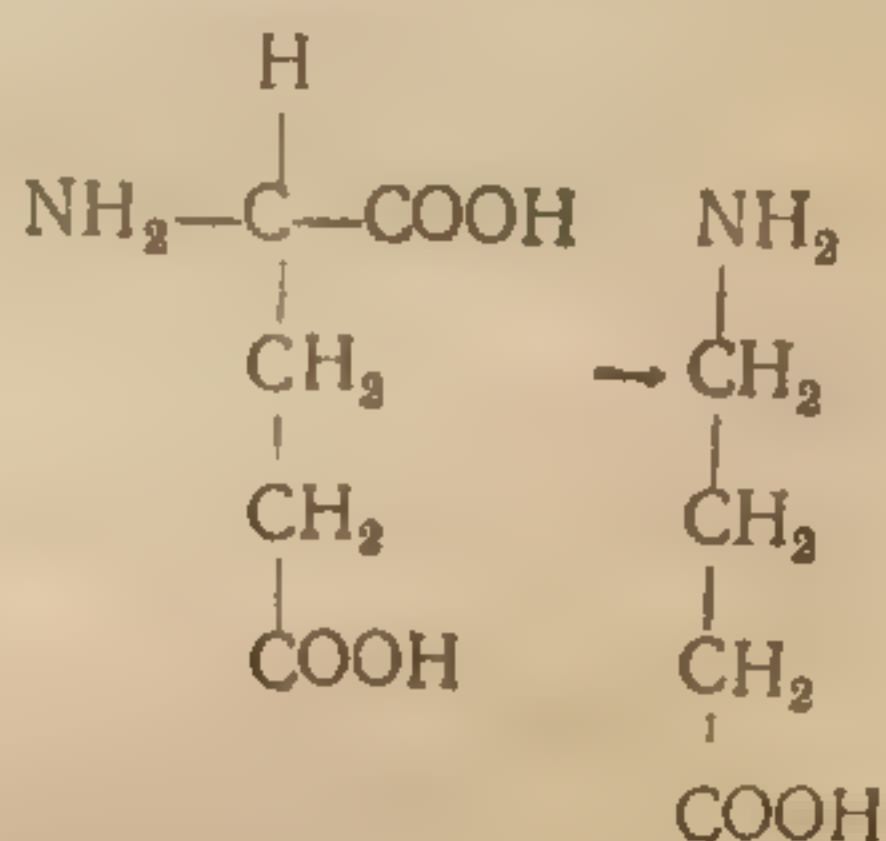
Гамма-аминомасляная кислота

Гамма-аминомасляная кислота — одна из аминокислот, имеющих в животном организме в свободном виде. Примечательно, что она находится в больших количествах в ткани мозга,

тогда как содержание ее в периферических тканях, в частности в периферических нервах и ганглиях, сравнительно невелико. Это является одним из факторов, привлечших к ней внимание нейрофизиологов и приведших к предположению о возможной ее функции как медиатора в центральных синапсах.

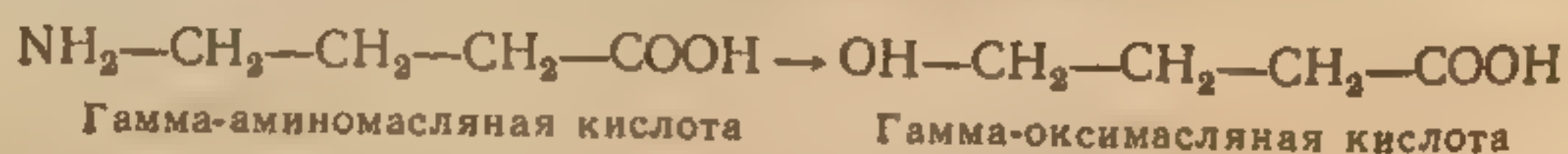
Наиболее высокая концентрация GABA имеется в substantia nigra, globus pallidum и hypothalamus, где содержится соответственно 9700 нмоль/кг, 3500 нмоль/кг и 6190 нмоль/кг (опыты на обезьянах). Следует заметить, что в ткани мозга содержится также большое количество глутаминовой кислоты, которая является непосредственным прекурсором GABA.

Превращение глутаминовой кислоты в гамма-аминомасляную кислоту происходит путем декарбоксилирования при участии фермента глутаматдекарбоксилазы (4. 1. 1. 15).



Эта декарбоксилаза в организме млекопитающих находится только в центральной нервной системе, что указывает на значение процесса декарбоксилирования глутаминовой кислоты для деятельности мозга. Количество глутаматдекарбоксилазы в различных отделах мозга коррелирует с содержанием в них GABA.

Инактивирование GABA происходит путем дезаминирования при участии фермента аминокислотной трансферазы (2. 6. 1. 19) следующим образом:



GABA играет роль тормозного медиатора и в нервно-мышечных синапсах ракообразных, в частности у омара.

Роль GABA как тормозного медиатора в некоторых центральных синапсах центральной нервной системы можно считать установленной. Такая возможность впервые была отмечена S. Hayashi в 1948 г. Впоследствии было доказано, что микроионофорез GABA вызывает угнетение мозжечковых нейронов ядра Дейтерса вследствие их гиперполяризации благодаря повышению проводимости ионов. Последний эффект оказался идентичен стимуляции тормозных аксонов клеток Пуркинье.

При помощи высокочувствительной биохимической методики японские авторы М. Otsuka и др. нашли, что терминали угнетающих аксонов клеток Пуркинье на нейронах Дейтерса содержат чрезвычайно большое количество GABA. Роль GABA как тормозного медиатора нашла также подтверждение в блокирующем действии пикртоксина и пенициллина как на эффекты, вызываемые GABA, так и на различного рода тормозные нервные импульсы. Этот антагонизм объясняет судорожное действие пикртоксина и пенициллина как результат устранения нормального седативного действия эндогенной GABA. В то же время было показано, что судорожное действие семикарбазина объясняется его угнетающим влиянием на ферментативный синтез GABA. Имеются экспериментальные данные, согласно которым можно предполагать, что при воздействии GABA в ткани головного мозга усиливаются энергетические процессы. Важным выводом из признания медиаторной тормозной роли GABA является заключение, что седативное действие диазепама и других диазепинов зависит от усиления ими образования эндогенной GABA (Costa E. и др.).

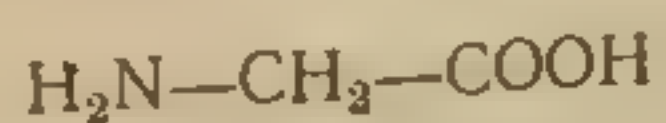
Доказано, что GABA служит также одним из тормозных медиаторов терминалей аксонов, ингибирующих кору головного мозга.

Гамма-аминомасляная кислота под названием «аминалон» применяется в клинике при церебральной недостаточности, вызванной нарушением мозгового кровоснабжения. Из производных GABA в качестве седативного средства под названием «фенибут» применяется гидрохлорид гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты. Предполагается, что успокаивающее действие фенибута зависит от его сродства к рецепторам GABA в ткани мозга.

Препараты. Аминалон. Гамма-аминомасляная кислота, синонимы: GABA, гаммалон. Бесцветный кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде. Отпускается для приема внутрь в виде таблеток по 0,25 г, назначается до 12 таблеток в сутки.

Фенибут (Phenibutum). Гамма-амино-бета-фенилмасляная кислота. Белый или слегка желтоватый легко растворимый в воде порошок. Назначается внутрь по 0,25—0,5 г 3 раза в день: внутримышечно по 5—8 мл 2,5 % раствора с добавлением 3—5 мл 0,25 % раствора новокаина. Максимальная доза внутрь — 0,3 г.

Глицин — аминоксусная кислота (glycinum).



Это одна из аминокислот, которая содержится в центральной нервной системе в свободном виде. Наиболее высокая концентрация глицина в отличие от GABA имеется в спинном мозге,

где содержание глицина доходит до 4500 нмоль/кг, в то время как содержание GABA в спинном мозге 840 нмоль/кг, достигая в некоторых отделах головного мозга концентрации 9000 нмоль/кг и выше.

В спинном мозге глицин имеется преимущественно в сером веществе передних рогов, в то время как белое вещество содержит в 10—20 раз меньше глицина, чем серое вещество спинного мозга. Это говорит о том, что глицин участвует в функции промежуточных нейронов спинного мозга.

Гиперполяризация и изменение проницаемости мембран, вызванные глицином, совершенно сходны с теми, которые вызываются тормозным медиатором в спинном мозге. Между тем глицин совсем неактивен как ингибитор кортикальных нейронов. Все приведенные данные говорят в пользу предположения, что глицин играет в спинном мозге роль тормозного медиатора. Об этом свидетельствует то, что глицин в спинном мозге находится в связи с промежуточными нейронами.

Введенный путем ионтофореза, он вызывает гиперполяризацию мотонейронов, аналогичную той, какая вызывается постсинаптическим торможением. Изменения проницаемости, вызванные глицином, также сходны с теми, которые связаны с постсинаптическим торможением.

Убедительным доказательством роли глицина как тормозного медиатора в спинном мозге служит его антагонизм с судорожным ядом стрихнином. Стрихнин, как известно, вызывает судороги рефлекторного характера, причем они обусловлены распространением возбуждения по мотонейронам всего спинного мозга, которому не препятствует торможение. Давно предполагалось, что стрихнин блокирует тормозной процесс в спинном мозге. Сейчас установлено, что торможение отсутствует благодаря блокированию стрихнином ингибирующего влияния эндогенного глицина на спинальные мотонейроны и промежуточные нейроны.

Судороги, вызываемые тетаноксином, очень напоминающие стрихнинные, также объясняются устранением влияния эндогенного глицина, но не путем антагонистической конкуренции с ним, а вследствие угнетения тетаноксином его синтеза.

В ткани мозга в сравнительно высоких концентрациях имеются еще две аминокислоты — глутаминовая и аспарагиновая. При введении посредством ионтофореза они обе оказывают возбуждающее действие на нейроны центральной нервной системы, но весьма сомнительно, играют ли они там роль возбуждающих медиаторов; во всяком случае тому нет никаких твердых доказательств. Доказано, что глутаминовая кислота играет роль возбуждающего медиатора в нервно-мышечных синапсах членистоногих. В центральной нервной системе ее значение сводится к роли прекурзора GABA.

УЧАСТИЕ НОРАДРЕНАЛИНА-МЕДИАТОРА В ОБРАЗОВАНИИ НЕЙРОГЕННЫХ ДИСТРОФИЙ

Влияние нервной системы на трофические процессы привлекало особое внимание И. П. Павлова. Свои наблюдения и мысли И. П. Павлов в 1922 г. подытожил в своем известном докладе «О трофической иннервации». В этом докладе он сообщил о поражениях, которые наблюдались у собак, подвергнутых операциям на желудочно-кишечном тракте, особенно когда в результате операции были смещены отдельные его участки и фиксированы в ненормальном положении. У некоторых собак, оперированных таким образом, появлялись язвы на слизистой рта, пузырьчатая сыпь на коже, а в некоторых случаях — паралич задних конечностей.

Большинство собак постепенно выздоравливали, некоторые погибали после длительного заболевания. У одной из погибших собак на вскрытии была обнаружена дряблость сердечной мышцы.

Единственной возможной причиной наблюдавшихся поражений И. П. Павлов считал рефлекс, возникающие вследствие длительного раздражения желудочно-кишечного тракта. Предположение о рефлекторном расстройстве кровообращения как причине дистрофии И. П. Павлов отвергал. По его мнению, рефлекс, возникающие в ответ на чрезвычайное раздражение, влияют непосредственно на химизм тканей, т. е. на их трофику. Взгляды И. П. Павлова на расстройство нервной регуляции трофики как на причину дистрофии оказали глубокое влияние на работы его учеников — А. Д. Сперанского (1930, 1935), К. М. Быкова и И. Т. Курцина (1949), а также Л. А. Орбели (1923, 1937). Последний, исходя из идей своего учителя, создал учение об адаптационно-трофической роли симпатической нервной системы. Все они признавали прямое действие нервной системы на трофику тканей.

В то время как советские физиологи и патофизиологи уделяли и уделяют большое внимание проблеме нервной регуляции трофики, фармакологический подход к этой проблеме до сих пор был мало использован. Между тем фармакологический анализ с применением современных избирательно действующих нейротропных средств дает возможность выявить те звенья рефлекторной дуги, которые принимают участие в регуляции трофических процессов, а также в реализации нейрогенной дистрофии.

Изучение действия фармакологических агентов на развитие и течение нейрогенных дистрофий может иметь и практическое значение, обнаруживая средства, пригодные для лекарственного предупреждения и лечения такого рода поражений.

Термин «трофика» приобрел разные значения. Под этим термином мы понимаем обменные процессы, обеспечивающие постоянство функции и стабильность структуры тканей и органов. Соответственно нарушения обмена, вызывающие нарушения функции и структуры, могут быть названы дистрофиями.

В наших исследованиях для получения рефлексогенной дистрофии наносилось чрезвычайное раздражение — электрическое, механическое или химическое — на какую-либо рефлексогенную зону. Оказалось, что для преимущественного поражения какого-либо органа следует наносить раздражение на зону, ближайшим образом рефлекторно связанную с этим органом. Так, преимущественная дистрофия миокарда возникает в результате электрического раздражения дуги аорты. Преимущественное поражение слизистой оболочки желудка с ее изъязвлением происходит в результате травматизации двенадцатиперстной кишки путем наложения на нее зажима Пеана. Физиологический и фармакологический анализы наблюдающихся при этом поражений показали, что они образуются в результате рефлексов, возникающих с раздражаемых рефлексогенных зон. Преимущественное рефлекторное поражение тех органов, с которыми функционально связана данная рефлексогенная зона, свидетельствует о том, что импульсы, возникающие с места нанесения чрезвычайного раздражения, следуют прежде всего по тем рефлекторным путям, по которым идет физиологическая регуляция в данной системе. Этот факт является одним из аргументов против обобщения процессов, возникающих при нанесении чрезвычайного раздражения, под одним общим термином «стресс», введенным Селье и получившим сейчас весьма распространенное применение.

Рефлекторное поражение органов может быть получено при нанесении чрезвычайного раздражения и на более обширные и более удаленные зоны. Так, для получения рефлекторного поражения внутренних органов, в частности слизистой оболочки желудка, широко используется иммобилизация животных. В нашем отделе для получения нейрогенных рефлекторных дистрофий у крыс иммобилизация их сочетается с электризацией через передние лапки. При этом трехчасового раздражения достаточно, чтобы получить нейрогенные дистрофии всех исследованных нами органов: желудка, печени и сердца.

Кроме полученных такими путями «рефлекторных» дистрофий, поражение тех же органов может быть получено и «центрально», путем нанесения раздражения на некоторые отделы головного мозга. Особо эффективно в этом отношении раздражение гипоталамических центров, являющихся, по-видимому, местом замыкания рефлексов, способных вызвать нарушение трофических процессов; гипоталамические центры рассматриваются многими как эмоциональные зоны. Для образования центральных дистрофий внутренних органов у кроликов мы

пользуемся разработанной в нашем отделе методикой раздражения гипоталамической области через вживленные в нее электроды.

Пользуясь описанными методиками, мы исследовали избирательное действие нейротропных средств на нейрогенные дистрофии, поставив себе главной задачей определить пути распространения импульсов, способных нарушать трофику.

Как было уже указано в главе о центральных холинолитиках, центральные М-холинорецепторы принимают участие в передаче этих рефлексов, и центральные М-холинолитики эффективно защищают слизистую оболочку желудка как от рефлекторной, так и от центрогенной дистрофии.

Имеются не менее убедительные доказательства тому, что и центральные адренорецепторы участвуют в передаче импульсов, нарушающих трофику. По данным, полученным Е. В. Моревой в нашем отделе (1967), в результате 3-часовой иммобилизации с электризацией крыс, т. е. нанесения им чрезвычайно сильного раздражения, вызывающего развитие нейрогенной дистрофии, количество норадреналина в гипоталамической области к концу нанесения раздражения оказывается резко сниженным. Истощение запасов норадреналина в ткани гипоталамической области мозга говорит об участии ее адренергических синапсов в передаче рефлексов, нарушающих трофику. Для окончательного решения этого вопроса большое значение имеют опыты с нейротропными веществами, возбуждающими или блокирующими центральные адренорецепторы. Сильным возбуждающим действием на центральные адренорецепторы обладает фенамин. Согласно нашим опытам, фенамин в дозе 4 мг/кг, введенный крысам внутрибрюшинно перед нанесением раздражения, в несколько раз усугубляет тяжесть поражения. Однако эффект фенамина может быть отнесен не только за счет его действия на центральные, но и на периферические адренорецепторы, и поэтому опыты с ним не решают вопроса об участии центральных адренергических синапсов в проведении импульсов, нарушающих трофику.

Более убедительным доказательством служат результаты опытов с производным фенамина — фепрацетом, который является антагонистом в отношении его центрального действия. Фепрацет, введенный крысам в дозе 25 мг/кг до нанесения раздражения (иммобилизация с электризацией, а также травматизация двенадцатиперстной кишки), оказывал эффективное защитное действие, уменьшая количество пораженных участков слизистой оболочки желудка в 3 раза.

Имея в виду сравнительно слабое периферическое действие фепрацета, защитный эффект его следует отнести за счет его центрального действия, что подтверждает участие центральных адренергических синапсов в передаче импульсов, нарушающих трофику. Решающая роль блокирования центральных синапсов

в защитном действии фепрацета видна из опытов с определением норадреналина в тканях органов.

Согласно нашим опытам, нанесение раздражения, вызывающего дистрофию, ведет к резкому снижению в тканях уровня норадреналина. Периферические адреноблокаторы, защищающие ткани от развития дистрофии, не предотвращают истощения запасов пресинаптического норадреналина, так как они не препятствуют поступлению по пресинаптическим волокнам чрезмерного потока нервных импульсов. В противоположность периферическим адреноблокаторам фепрацет защищает ткани периферических органов не только от развития нейрогенных дистрофий, но вместе с тем предотвращает истощение запасов норадреналина, вызываемое нанесением чрезвычайного раздражения. Это указывает на наличие у него центрального эффекта.

Фепрацет предупреждает также дистрофию органов, вызываемую электрораздражением гипоталамуса. Из этого можно заключить, что центробежные импульсы, нарушающие трофику, следуют через адренергические синапсы ствола мозга.

Все полученные нами данные позволяют прийти к заключению, что центральные адренергические синапсы участвуют в передаче чрезвычайного потока импульсов, нарушающего трофические процессы.

Отсутствие защитного эффекта у атропина и других периферических М-холинолитиков в дозах, полностью блокирующих периферические М-холинорецепторы, но не влияющих на передачу в центральных и ганглионарных синапсах, доказывает, что парасимпатические волокна не являются основным эффекторным путем рефлексов, нарушающих трофику [Аничков С. В. и др., 1969].

Совершенно другие результаты дали опыты с веществами, блокирующими передачу симпатических импульсов. Нами было испытано действие на нейрогенные дистрофии пресинаптических и постсинаптических адренолитиков. И те, и другие оказывают значительное защитное действие против дистрофий как рефлексогенных, так и центрогенных.

В качестве пресинаптических симпатолитиков мы применили октадин (гуанетидин) и орнид (бретилий). Влияние предварительного введения октадина на развитие рефлекторного поражения слизистой оболочки желудка было показано на крысах. Орнид был испытан также на кроликах, у которых вызывалась центрогенная дистрофия органов посредством многодневного раздражения гипоталамуса, и в этих условиях он оказал особо отчетливое защитное действие [Морева Е. В., 1969].

Защитное действие пресинаптических симпатолитиков служит веским доказательством тому, что эфферентной частью дуги рефлексов, возникающих при нанесении чрезвычайного раздражения и нарушающих трофику, являются симпатические волокна.

Результаты этих опытов свидетельствуют также о том, что возникающая при нанесении раздражения гипер адреалинемия не играет решающей роли в развитии нейрогенных дистрофий, так как ни октадин, ни орнид не влияют на выход из надпочечников адреналина и не препятствуют его действию на адренорецепторы, защищая вместе с тем ткани от дистрофии. Однако защитное действие октадина и орнида не позволяет судить о том, на какие рецепторы (α - или β -адренорецепторы), ведущие к образованию дистрофий, воздействует медиатор. Ответ на этот вопрос дают опыты с постсинаптическими α - и β -адренолитиками.

В качестве α -адреноблокатора мы применяли симпатолитин (бромистый аналог дибенамина). Симпатолитин, как и дибенамин, при однократном введении подавляет реактивность α -адренорецепторов на несколько дней и оказывает при этом предупреждающее действие на развитие нейрогенных дистрофий.

Симпатолитин во всех вариантах опытов оказал защитное действие на развитие нейрогенных дистрофий. Защитное действие α -адренолитика, каким является симпатолитин, свидетельствует о том, что в восприятии импульсов, поступающих по симпатическим нервам и вызывающих нарушение трофики, участвуют α -адренорецепторы.

Однако опыты с адреноблокаторами, обладающими избирательным действием на β -рецепторы, говорят о том, что и β -адренорецепторы принимают участие в восприятии этих импульсов. В качестве постсинаптического β -адренолитика в наших опытах был применен дихлоризопротеренол (DCI). Наиболее показательными были опыты с рефлексорным поражением слизистой оболочки желудка, степень которой может быть учтена количественно по числу пораженных участков слизистой оболочки желудка. Опыты были поставлены на крысах — в одной серии с нанесением раздражения на двенадцатиперстную кишку, в другой — с иммобилизацией и электризацией крыс. DCI вводился внутрибрюшинно за 15 мин до нанесения раздражения в дозе 15 мг/кг. В обеих сериях опытов он оказал защитное действие. В опытах с травматизацией двенадцатиперстной кишки число пораженных участков в желудке снизилось в среднем с $4,0 (\pm 1,4)$ на одно животное до $1,6 (\pm 1,4)$, в опытах с иммобилизацией и электризацией — с $2,2 (\pm 1,4)$ до 0,3.

Подытоживая все опыты с постсинаптическими адренолитиками, можно прийти к заключению, что в восприятии симпатических импульсов, нарушающих трофические процессы, участвуют как α -, так и β -адренорецепторы. Это заключение подтверждается данными о поражении органов, вызываемом токсическими дозами адреномиметиков: адреналином, норадреналином и изадринном. Уже давно было известно, что парентеральное введение больших доз адреналина вызывает деструктивные изменения мышцы сердца. Такое действие адреналина на крысах

(доза 0,5—0,8 мг/кг) было получено нашей сотрудницей З. И. Веденеевой (1958). У крыс, умерщвленных после введения адреналина через сутки и позже, при микроскопии сердечной мышцы был обнаружен распад отдельных групп мышечных волокон, сопровождающийся обильной клеточной инфильтрацией. На 3—5-е сутки в участках распада появлялись соединительнотканые волокна и начиналось образование рубца. Согласно ее опытам внутримышечное введение крысам норадреналина (0,5 мг/кг) вызывает деструктивные изменения миокарда, по своему характеру и интенсивности мало уступающие изменениям, вызываемым адреналином.

Впервые повреждающее действие изадрина (изопротеренола) на сердце было описано G. Rona с соавт. (1959). Независимо от него в 1959 г. опыты с действием на сердце больших доз изадрина поставила З. И. Веденеева, опубликовав их в 1960 г. Она вводила крысам внутримышечно по 0,5—0,8 мг изадрина на животное. Опыты были поставлены на 15 крысах, и у всех животных через 48 ч в сердце были обнаружены очаги распада, подобные тем, которые наблюдались после впрыскивания адреналина и норадреналина, но по интенсивности превосходившие последние.

Так как изадрин избирательно действует на β -рецепторы, нет никакого сомнения, что чрезвычайное возбуждение этих рецепторов ведет к дистрофии. Участие как α -, так и β -адренорецепторов в развитии дистрофии миокарда подтверждалось тем, что, согласно опытам З. И. Веденеевой (1967), поражение, вызываемое адреналином и норадреналином, предупреждается симпатолитином, а вызываемое изадрином — DCI.

По данным, полученным в нашем отделе, адреналин, норадреналин и изадрин вызывают поражение не только сердца, но в тех же дозах — и стенки желудка с изъязвлением слизистой оболочки. По-видимому, чрезвычайное раздражение как α -, так и β -адренорецепторов вызывает катастрофическое расстройство тканевого обмена.

Очень существенно, что поражения, вызываемые экзогенными катехоламинами, по своей микроскопической картине вполне идентичны поражениям тканей, вызываемым рефлексно. Из этого можно сделать вывод, что последние являются результатом действия эндогенного норадреналина, обильно выделяющегося из окончаний симпатических нервов при поступлении импульсов чрезвычайной интенсивности. Что симпатические импульсы чрезвычайной интенсивности могут оказать повреждающий эффект, следует также из опытов З. И. Веденеевой (1960) с раздражением звездчатого ганглия. Раздражение звездчатого ганглия достигалось его травматизацией посредством наложения на него на 5—15 мин зажима Кохера. Через 48 ч у умерщвленных крыс обнаруживалась такая же картина повреждения миокарда, как при введении токсических доз катехоламинов

или как при электризации дуги аорты, но несколько слабее выраженная. Такие же результаты были получены нами в совместной работе с кафедрой терапии 1-го ЛМИ. Поражение мышцы сердца кролика было вызвано в результате смазывания верхнего шейного ганглия скипидаром. Поражение сердца предупреждалось ганглиолитиками и было сходно с поражением мышцы сердца, наблюдаемым при тонзиллите, осложненном миокардитом. Действие катехоламинов нельзя полностью объяснить вызываемым ими спазмом сосудов, так как изадрин, не суживающий, а, наоборот, расширяющий сосуды, оказывает еще большее повреждающее действие, чем норадреналин и адреналин. Защитное действие DCL против нейрогенной дистрофии слизистой желудка также несовместимо с предположением о спазме сосудов как причине этих дистрофий, так как β -адренолитики не устраняют спазма сосудов, вызванного симпатическими импульсами.

Обнаруженное нами участие симпатических нервов в передаче импульсов, способных вызвать нарушение трофики, побудило нас обратиться к определению содержания норадреналина в тканях при развитии в них нейрогенной дистрофии. Содержание катехоламинов в тканях определялось флюориметрически по методу фон Эйлера и Флодинга. Рефлекторные и центрогенные дистрофии желудка, сердца и печени мы вызывали у крыс и кроликов обычными нашими методами, но не выжидали образования поражений, видимых глазом или под световым микроскопом, а умерщвляли животных сразу или вскоре после нанесения раздражения и брали пробы тканей для определения в них катехоламинов. В опытах с желудками крыс раздражение наносилось либо посредством травматизации двенадцатиперстной кишки, либо иммобилизацией с электризацией, т. е. такими воздействиями, которые ведут в подавляющем числе случаев к образованию деструктивных изменений слизистой оболочки желудка. Во всех поставленных нами сериях опытов нанесение крысам чрезвычайного раздражения вызывало резкое падение содержания норадреналина в стенке желудка. В то время как у интактных животных в контрольной группе (11 крыс) содержание норадреналина было 3783 нмоль/кг влажной ткани, у 5 из 11 крыс, убитых сразу после окончания 3-часовой иммобилизации с электризацией, норадреналин не определялся вовсе, а у 6 остальных был равен 1241 нмоль/кг [Е. Moreva, I. Zavodskaya, 1967].

Изменение содержания адреналина в ткани желудка в этих опытах было не столь отчетливым. По сравнению с контрольными животными в 10 из 11 опытов наблюдалось уменьшение содержания адреналина, однако в силу большого разброса данных как в опытах, так и в контроле статистически достоверного изменения в содержании адреналина обнаружено не было. Значительное снижение уровня норадреналина в слизистой оболочке

желудка было обнаружено у крыс после травматизации двенадцатиперстной кишки [Линич Е. П., 1970]. При содержании норадреналина в контрольных опытах 2837 нмоль/кг у крыс, убитых сразу после 10-минутного наложения зажима Пеана на двенадцатиперстную кишку, было обнаружено снижение норадреналина до 236 нмоль/кг. Истощение запасов тканевого норадреналина было нами обнаружено и в сердце при нанесении крысам электрического раздражения, вызывающего дистрофию миокарда. После 3-часового раздражения дуги аорты у 8 животных из 12 норадреналин в ткани миокарда вовсе не был обнаружен. У 4 остальных в среднем содержание норадреналина было 177,3 нмоль/кг против 3842,1 нмоль/кг у интактных животных. В опытах с иммобилизацией и электризацией у 9 из 13 крыс, убитых сразу после 3-часового раздражения, не было обнаружено норадреналина в сердце, у 4 остальных в среднем было 945,7 против 4610,5 нмоль/кг в контроле. В то же время содержание адреналина в сердце крыс не претерпевает значительных изменений [Заводская И. С., Морева Е. В., 1968].

Значительное снижение уровня норадреналина в мышце сердца кроликов наблюдалось после раздражения задней области гипоталамуса [Аничков С. Я., Заводская И. С., Морева Е. В., 1971]. В то время как у кроликов, не подвергавшихся раздражению, содержание норадреналина в сердце равнялось в среднем 6088 нмоль/кг у 4 кроликов, убитых сразу после 2-часового раздражения гипоталамуса, норадреналин вовсе не был обнаружен, у остальных 5 в среднем содержание норадреналина равнялось 827 нмоль/кг. Содержание же адреналина в сердцах кроликов после электризации гипоталамуса не снижалось, а даже, наоборот, статистически достоверно увеличивалось. Вероятно, это происходило за счет захвата адреналина из крови, где уровень его повышается вследствие увеличения секреции из надпочечников, под влиянием возбуждения гипоталамуса.

В результате раздражения гипоталамуса содержание норадреналина снижалось не только в мышце сердца, но и в стенке крупных сосудов. Суммарное содержание норадреналина в стенке дуги аорты и сонных артерий у контрольных кроликов в среднем было равно 5438 нмоль/кг ткани, а после 2-часовой электризации гипоталамуса — 768 нмоль/кг ткани. Следует указать, что при повторном раздражении гипоталамуса у кроликов наблюдались не только деструктивные изменения сердечной мышцы, но и стенок коронарных артерий, некоторые из которых оказывались облитерированными. Очевидно, дистрофическим изменениям в сосудах, вызываемым чрезвычайным раздражением, как и в других тканях, предшествует истощение запасов в них норадреналина. Падение содержания норадреналина в стенках крупных сосудов было нами обнаружено и в опытах на крысах при их иммобилизации и электризации [Заводская И. С., Морева Е. В., Синицина Т. А., 1972].

Как было сказано выше, в результате чрезвычайного раздражения, вызываемого иммобилизацией и электризацией, у крыс развиваются деструктивные поражения печени, и при этом в органе наблюдается падение содержания норадреналина [Корхов В. В., 1969] в 5 раз по сравнению с контролем.

Истощение запасов норадреналина, наступающее в тканях при нанесении животному чрезвычайного раздражения, обнару-

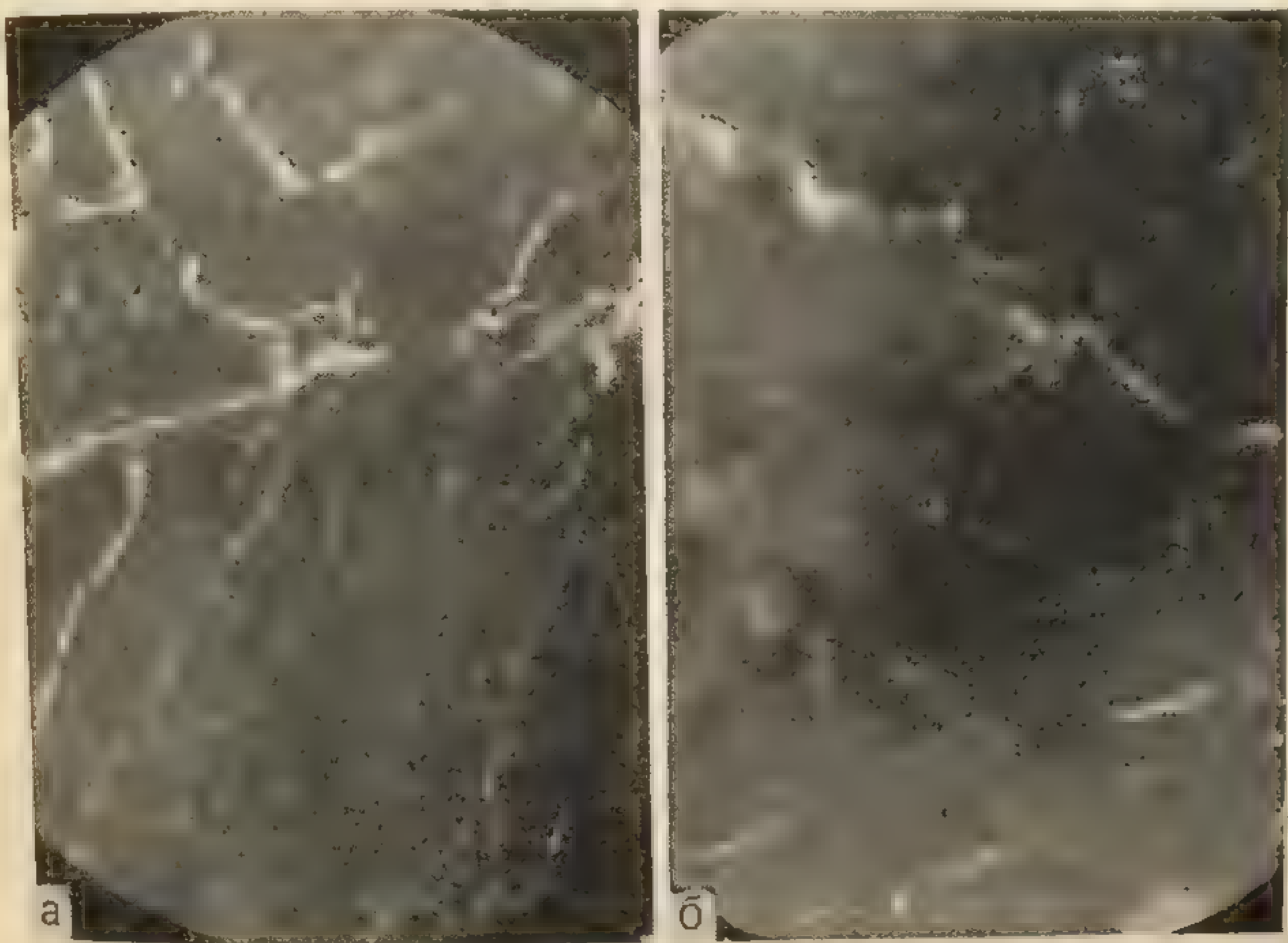


Рис. 6. Микрофотографии срезов миокарда кроликов.

а — контроль; б — после двухчасового электрораздражения заднего гипоталамуса.

живается и при применении гистохимической методики. Кате-холамины могут быть обнаружены в адренергических волокнах методом Фалька по возникающей в них флуоресценции, причем интенсивность свечения зависит от количества в них катехоламинов. С помощью этой методики было показано, что после 2-часового раздражения гипоталамуса свечение адренергических волокон в сердечной мышце резко тускнеет, что свидетельствует о падении содержания в них пирокатехинов (рис. 6) (гистохимическая реакция на катехоламины выполнена Н. И. Заскалько).

Особый интерес представляет возможность провести наблюдение за изменением содержания норадреналина в тканях человека при нанесении чрезвычайного раздражения на рефлексогенную зону. Такая возможность представляется при опера-

циях на сердце, которые, несомненно, являются нанесением чрезвычайного раздражения на чувствительные рецепторы сердца. При подобных операциях имеется возможность взять кусочек мышечной ткани сердца для биохимического и гистохимического исследования на содержание в них катехоламинов.

Сотрудниками нашего отдела совместно с сотрудниками клиники госпитальной хирургии 1-го ЛМИ им. акад. И. П. Павлова была произведена биопсия миокарда из ушек сердца во время операции на сердце у 33 больных с врожденными и у 29 больных с приобретенными пороками. У больных с врожденными пороками первая биопсия производилась перед подключением аппарата искусственного кровообращения и проведением основного оперативного вмешательства на сердце, вторая — после его окончания и отключения аппарата. У больных с приобретенными пороками взятие биопсии производилось до и после выполнения комиссуротомии.

Определение норадреналина в миокарде у оперируемых больных обнаружило его резкое уменьшение под влиянием основного оперативного вмешательства. Снижение содержания норадреналина было подтверждено гистохимически. Густая сеть светящихся адренергических волокон в сердце больного до комиссуротомии значительно уменьшается после проведения операции.

Обнаруженное нами во всех вариантах опытов и в наблюдениях на больных истощение запасов норадреналина в тканях при нанесении чрезвычайного раздражения, способного вызвать нейрогенную дистрофию, еще раз свидетельствует об участии симпатических импульсов в ее образовании и приближает к пониманию непосредственной причины нарушения трофики.

Очевидно, истощение запасов тканевого норадреналина происходит в результате чрезвычайно интенсивных симпатических импульсов, вызывающих обильный выброс норадреналина в синаптическую щель, причем ресинтез медиатора не компенсирует его расход. Таким образом, возникает нарушение норадреналиновой медиации — сначала чрезмерная концентрация норадреналина в синаптических щелях и превышающее обычную меру воздействие его на адренорецепторы, а затем истощение его и невозможность использования для осуществления нормальной медиаторной функции.

Эти оба фактора — первоначальный избышек действующего медиатора, а затем его недостаток — могут быть предполагаемой причиной нарушения трофики. Имеется ряд данных, что первый фактор — чрезмерное количество норадреналина, воздействующего на адренорецепторы, играет роль в возникновении нейрогенных дистрофий. В пользу такого представления говорит прежде всего деструктивное поражение тканей, вызываемое токсическими дозами экзогенного норадреналина.

Не менее веским доказательством большого значения избытка действующего медиатора для возникновения поражения является защитное действие постсинаптических адренолитиков, о котором было сказано выше. Особые опыты показали, что, защищая ткани от развития нейрогенной дистрофии, адренолитики, в частности симпатолитин, не предупреждают истощение запасов норадреналина, возникающее при нанесении животному чрезвычайного раздражения. Этот факт вполне согласуется с современными представлениями о механизме действия постсинаптических адренолитиков, которые блокируют адренорецепторы, но не влияют на выход медиаторов из нервных окончаний.

Результат подобных опытов показывает, что одного истощения запасов норадреналина, без воздействия на рецепторы обильно выделяющегося медиатора, недостаточно для возникновения дистрофии.

Таким образом, все приведенные данные свидетельствуют о решающем значении избыточного количества медиатора, поступающего в синаптическую щель и воздействующего на рецепторы, в образовании нейрогенных дистрофий.

Имеются, однако, важные данные, показывающие, что и истощение запасов тканевого норадреналина, вызванное его чрезмерным выбросом, участвует в образовании нейрогенных дистрофий, усугубляя их развитие и задерживая восстановительный процесс. В пользу этого говорят некоторые фармакологические данные.

Известно, что резерпин, нарушая способность гранул удерживать норадреналин, вызывает истощение его запасов в тканях. Известно также, что он является одним из самых мощных средств, вызывающих деструктивные язвенные поражения слизистой оболочки желудка. В нашем отделе было показано, что резерпин в дозах, не вызывающих язв желудка, значительно усиливает изъязвление желудка, вызываемое чрезвычайным раздражением, нанесенным вслед за введением резерпина. Ингибитор аминоксидазы ипразид (10 мг/кг), предупреждая вызываемое резерпином истощение запасов норадреналина, предотвращает развитие резерпиновых язв желудка. Ипразид, примененный в несколько большей дозе (100 мг/кг), предупреждает также и дистрофические поражения слизистой оболочки желудка, вызываемые чрезвычайным раздражением, предотвращая вместе с тем истощение запасов норадреналина. Эти данные находят объяснение, если принять, что в развитии нейрогенной дистрофии участвует не только воздействие на рецепторы волны выбрасываемого норадреналина, но и последующий его недостаток.

Веским подтверждением такого заключения служат наши опыты с диоксифенилаланином, который является предшественником (прекурсором) норадреналина. В опытах с рефлектор-

ной дистрофией слизистой оболочки желудка, вызываемой иммобилизацией с электризацией крыс, предварительное введение ДОФА (300 мг/кг) за час до нанесения раздражения полностью предотвратило падение содержания норадреналина в стенке желудка и до $\frac{1}{3}$ сократило количество пораженных участков слизистой оболочки.

Благоприятное действие предварительного введения ДОФА перед нанесением раздражения было также обнаружено при изучении функции сердца. На рис. 7 показано действие ДОФА, предупреждающее истощение запасов норадреналина в сердце крыс, вызываемое электрическим раздражением аорты. Опыты

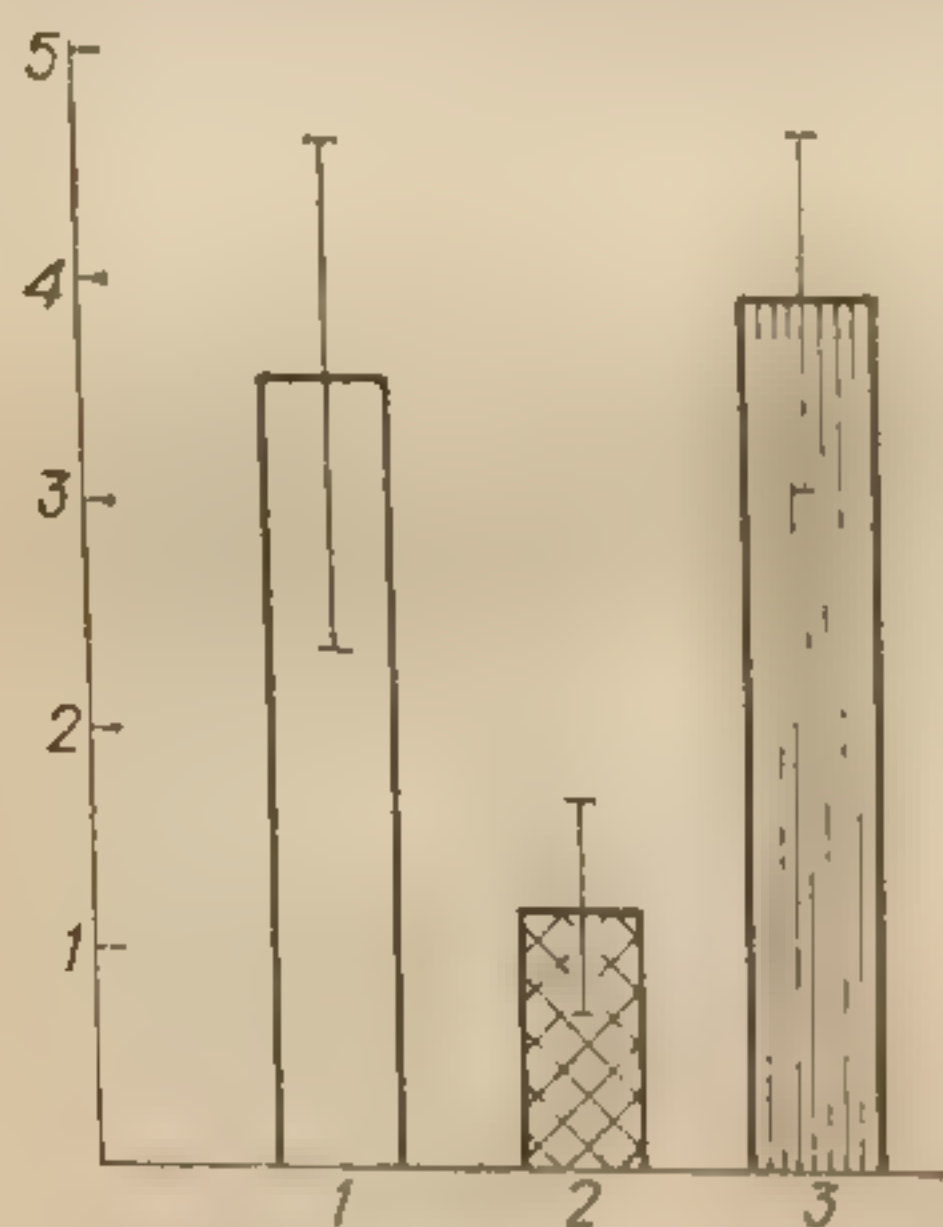


Рис. 7. Содержание норадреналина (в нмоль/г) в миокарде крыс после трехчасового электрораздражения дуги аорты.

1 — контроль; 2 — раздражение; 3 — ДОФА + раздражение.

с регистрацией электрокардиограммы показали, что ДОФА благоприятно действует и на функцию сердца у крыс, не подвергнутых премедикации. Было установлено, что в результате 3-часовой электризации дуги аорты у подавляющего числа крыс наблюдается изменение зубца Т в сторону снижения. У крыс, получивших перед электризацией аорты ДОФА, нарушения электрокардиограммы были выражены слабее и изменения зубца Т были малы или вовсе отсутствовали. Биохимическое исследование сердец крыс, убитых в различные сроки после нанесения раздражения, показало значительные нарушения в углеводном обмене. Изменяется соотношение между молочной и пировиноградной кислотами в сердечной мышце с увеличением молочной, что свидетельствует о преобладании анаэробного гликолиза над

аэробным тканевым дыханием. Очевидно, такое изменение тканевого обмена в сердечной мышце связано с функциональными ее изменениями, вызванными нанесением чрезвычайного раздражения. Предварительное введение ДОФА отражалось благоприятно и на обмене в сердечной мышце, нарушенном нанесением раздражения на аорту. У крыс, получавших ДОФА, полностью восстановилось нормальное содержание молочной кислоты в сердечной мышце [Заводская И. С. и др., 1972; Исаченко В. Б., Новикова Н. А. и др., 1972].

ДОФА также предотвращал истощение запасов норадреналина в сердце больных с пороками, наблюдаемое в ходе операции на сердце. ДОФА вводился в дозе 5 мг/кг в течение 5 дней, после чего содержание норадреналина в сердечной мышце по окончании операции было таким же, как и в начале операции (рис. 8).

Предупреждающее действие ДОФА на истощение запасов тканевого норадреналина, вызываемое нанесением чрезвычайного раздражения, было обнаружено нами и в опытах на печени, легких и больших сосудах (рис. 9). Исследование содержания норадреналина в печени крыс было выполнено до и после иммобилизации с электризацией, а также до и после травматизации двенадцатиперстной кишки.

Во всех обследованных нами органах и при всех видах нанесения раздражения, вызывающего нейрогенную дистрофию, предварительное введение ДОФА в

той или иной степени предотвращало истощение запасов тканевого норадреналина. Напротив, введение за 18 ч до электризации иммобили-

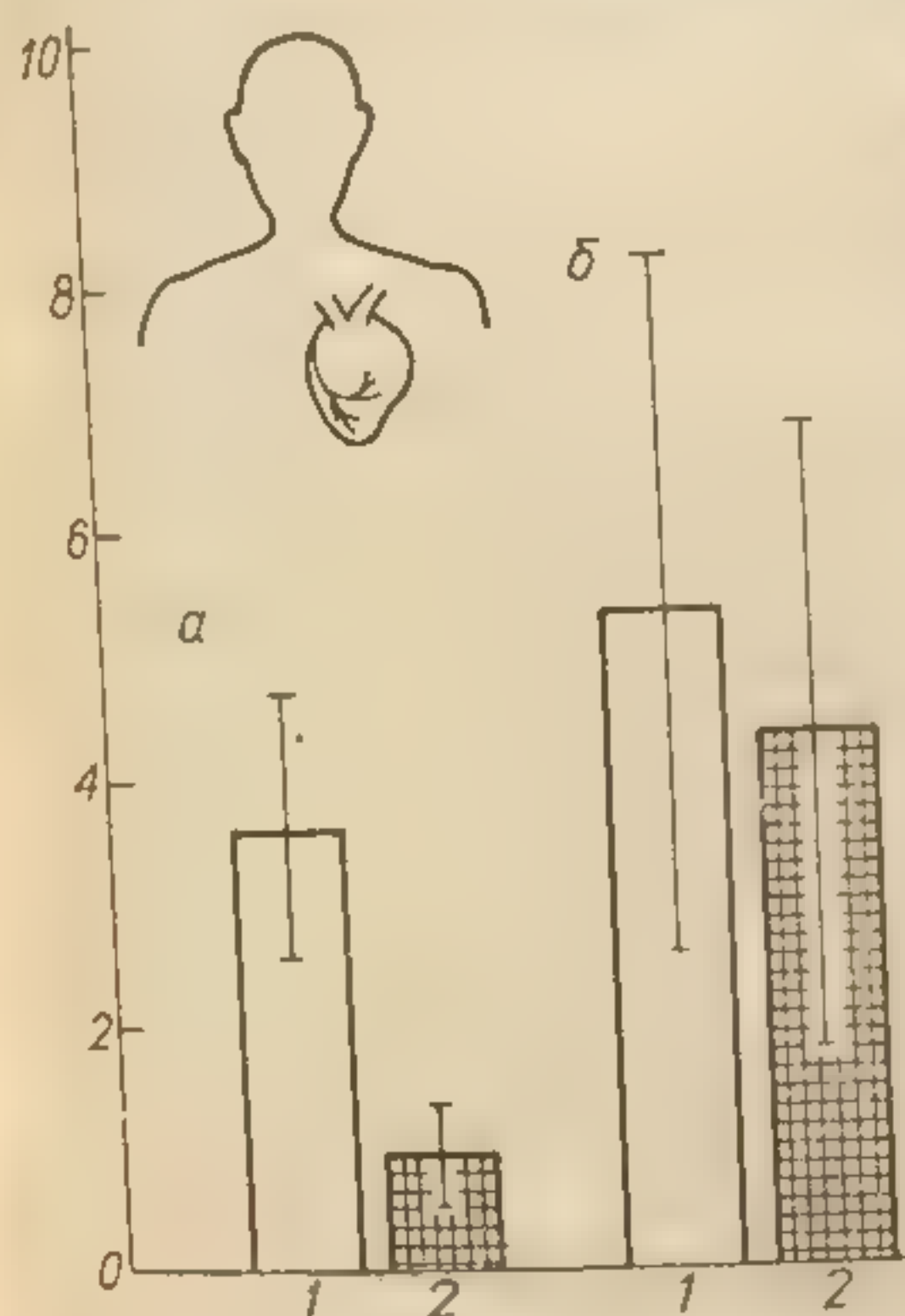


Рис. 8. Содержание норадреналина в биоптатах сердечной мышцы (нмоль/г).

а — у больных, не получавших ДОФА; б — у больных, получавших ДОФА (5 мг/кг); 1 — в начале операции; 2 — в конце операции.

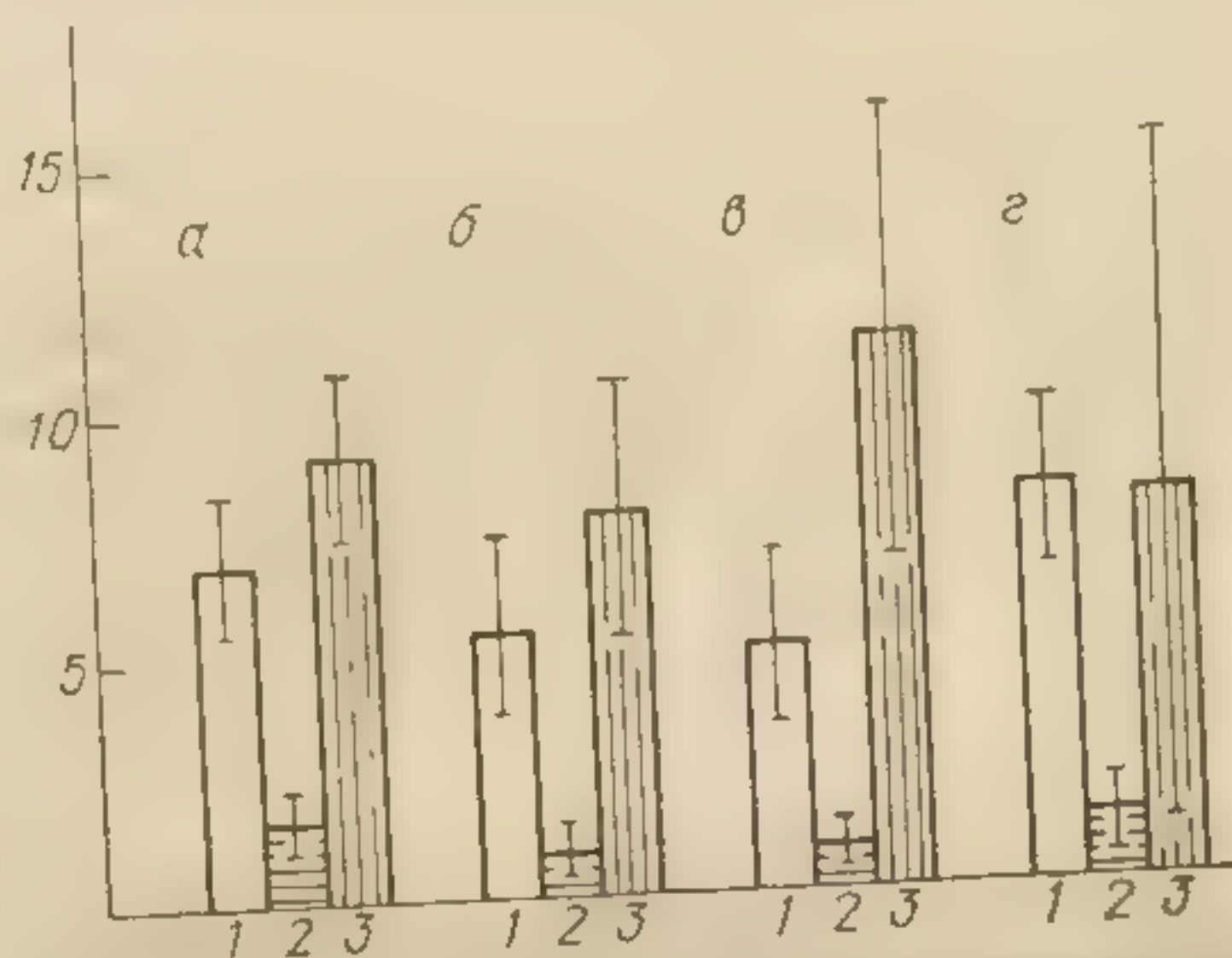


Рис. 9. Влияние ДОФА на содержание норадреналина в тканях различных органов (сердце — а, сосуды — б, желудок — в, легкое — г) при двухчасовом электрораздражении заднего гипоталамуса у кроликов.

По вертикали — содержание норадреналина в нмоль/г ткани; 1 — контроль; 2 — раздражение; 3 — ДОФА (50 мг/кг) + раздражение.

ированных крыс α -метилпаратирозина в дозе 50 мг/кг, тормозящего синтез ДОФА из тирозина путем угнетения фермента тирозингидроксилазы, в 2 раза увеличивало количество изъязвлений слизистой оболочки желудка и усугубляло истощение норадреналина в желудочной стенке.

Поскольку ДОФА служит источником синтеза норадреналина, его предохраняющее норадреналин от истощения действие доказывает, что снижение содержания норадреналина является результатом недостаточности его ресинтеза по сравнению с чрезмерным расходом. Положительное действие ДОФА показывает, что недостаточная скорость ресинтеза происходит на стадии превращения тирозина в ДОФА, которая представляет собой

ступень, ограничивающую время всего процесса синтеза норадреналина.

В условиях низкого содержания норадреналина в тканях, вызванного чрезвычайным раздражением, введение ДОФА во всех случаях повышало это содержание по сравнению с контрольными опытами, в то время как при нормальном содержании норадреналина введение ДОФА не оказывало постоянного эффекта на его уровень. В некоторых опытах оно оставалось на том же уровне, как и у контрольных животных, в некоторых — уровень несколько повышался, и лишь в сравнительно небольшом числе, особенно в тканях мозга, содержание норадреналина после введения ДОФА возрастало в несколько раз. Следует полагать, что увеличение источников ресинтеза норадреналина при нормальном его уровне в тканях далеко не всегда ведет к повышению его запасов.

Защитное действие ДОФА, предохраняющее норадреналин от истощения при нейрогенной дистрофии, позволяет заключить, что не только первоначальный избыток выделяющегося норадреналина, но и последующий его недостаток принимает участие в развитии нейрогенных дистрофий. Обнаруженное нами нарушение уровня тканевого норадреналина при нанесении раздражения, вызывающего дистрофию, является важным подтверждением тому, что последним звеном в передаче импульсов, нарушающих трофику, служат симпатические адренергические нервы. Это общее заключение, основанное на результатах всего комплекса наших исследований, поучительно сопоставить с учением Л. А. Орбели об адаптационно-трофической роли симпатической нервной системы. Согласно этому учению, симпатические нервы в норме регулируют трофические процессы в тканях. По нашим данным, чрезмерное усиление симпатических импульсов регуляции трофических процессов приводит к ее нарушению.

Для оценки роли симпатических импульсов в регуляции трофики в нашем отделе были получены существенные факты о действии фармакологических агентов на скорость заживления нейрогенного поражения тканей. Наиболее отчетливые данные были получены в опытах с рефлекторным язвенным поражением слизистой желудка, где процесс заживления наблюдается визуально невооруженным глазом. В качестве чрезвычайного раздражения, вызывающего рефлекторную дистрофию слизистой оболочки желудка у крыс, была применена иммобилизация с электризацией. Испытуемые вещества вводились животным сразу после того, как прекращали их иммобилизацию.

Прежде всего были испытаны вещества, блокирующие передачу симпатических импульсов, так как они, согласно нашим опытам, будучи примененными до нанесения раздражения, эффективно предупреждают образование рефлекторных поражений слизистой. Были испытаны ганглиолитик гексоний (10 мг/кг 2 раза в день), пресинаптический симпатолитик орнид (10 мг/кг

2 раза в день), постсинаптический адренолитик феноксизамин (15 мг/кг однократно). Оказалось, что все эти вещества не ускоряли заживления, а гексоний и феноксизамин в примененных дозах даже задерживали заживление. Вместе с тем все они задерживали и восстановление содержания норадреналина в слизистой оболочке желудка.

В противоположность веществам, блокирующим передачу симпатических импульсов, предшественники норадреналина, ДОФА и тирозин оказывали ускоряющее действие на восстановление уровня норадреналина и заживление язв слизистой оболочки желудка, причем оба этих процесса шли параллельно [Забродин О. Н., 1971].

Задерживающее влияние веществ, блокирующих симпатические импульсы, на заживление нейрогенных деструкций, когда чрезвычайное раздражение уже устранено, вполне согласуется со взглядами Л. А. Орбели о трофической роли симпатической нервной системы. Согласно этим взглядам, вызванное блоками ослабление симпатических импульсов может лишь повредить нормальному процессу репарации. Наоборот, для процесса репарации полезно, чтобы симпатические импульсы были эффективны, для чего необходимо достаточное содержание медиатора в нервных окончаниях. Благоприятное влияние ДОФА на процесс заживления можно объяснить тем, что он восстанавливает нормальный уровень норадреналина в поврежденных тканях. Устраняя недостаток медиатора, ДОФА обеспечивает нормальное влияние симпатических нервов на трофику, что необходимо для процесса репарации. Ускоряющее действие на процесс заживления изъязвлений слизистой оболочки желудка, но несколько более слабое, чем ДОФА, оказывает и другой прекурсор норадреналина — тирозин.

Сопоставление предупреждающего и лечебного действия различных средств, влияющих на передачу симпатических импульсов, позволяет сделать общий вывод, что чрезмерное возбуждение симпатической нервной системы может вызвать нарушение трофики, а нормальная функция этой системы необходима для процессов репарации. Полученные нами данные об участии симпатической нервной системы как в развитии нейрогенных повреждений, так и в их репарации дают экспериментальное обоснование для рациональной профилактики и терапии таких нейрогенных заболеваний, как язвенная болезнь и дистрофия миокарда.

Наши опыты показывают, что для защиты тканей исполнительных органов от чрезвычайных импульсов, вызывающих дистрофию, нужно блокировать передачу импульсов, следующих через гипоталамические центры по эфферентным симпатическим путям. Эффективными средствами для этого являются центральные М-холинолитики и центральные симпатолитики, ганглиоблокаторы и периферические симпатолитики и адреноли-

тики. Весь этот арсенал средств рационально применять в тех случаях, когда еще действует причина, вызвавшая и поддерживающая нейрогенную дистрофию, будь то эмоциональное напряжение или патологический очаг, вызывающий чрезвычайное раздражение.

Однако, когда благодаря общему режиму покоя и соответствующим лекарственным средствам устранена причина, нарушающая трофику, и должен начаться восстановительный процесс, дальнейшее применение блокаторов противопоказано. В это время для восстановительного процесса необходима нормальная функция симпатической нервной системы, а вещества, блокирующие передачу симпатических импульсов, могут только задержать возвращение к норме. В этом периоде показаны лекарственные и диетические меры, восстанавливающие запасы тканевого норадреналина, и специальные средства, ускоряющие ресинтез белков, необходимых для восстановления тканей.

Наиболее эффективным средством для восстановления нормального ресинтеза норадреналина является его прекурсор ДОФА. Согласно приведенным выше опытам, ДОФА не только устраняет истощение запасов тканевого норадреналина и оказывает лечебный эффект, ускоряя восстановление структуры пораженных дистрофией тканей, но и обладает некоторым защитным действием от нейрогенных дистрофий. Однако это предохраняющее действие было хорошо выражено лишь при однократном применении ДОФА. Повторное применение больших доз ДОФА при многодневном раздражении гипоталамуса не только не уменьшает, но даже усугубляет тяжесть дистрофических поражений сердца и слизистой оболочки желудка. Это указывает на необходимость осторожного применения ДОФА при нейрогенных дистрофиях, когда еще не устранена причина, их вызывающая.

Глава XII

ИНГИБИТОРЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

НАРКОТИЧЕСКИЕ И СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Наркотическими средствами называются вещества, способные вызвать у человека и высших животных состояние наркоза. Применение наркотических веществ в хирургической практике обеспечило современные блестящие успехи хирургии.

В настоящее время трудно представить себе хирургическое вмешательство без фармакологического обезболивания. Однако еще полтора-два столетия тому назад операции проводились без обезболивания и для обездвижения оперируемого его крепко держали сильные помощники хирурга.

Всем памятна впечатляющая картина хирургической помощи на Бородинском поле, описанная Л. Н. Толстым в романе «Война и мир». Толстой, очевидно, сам был свидетелем оперирования раненых, проводимого без всякого наркоза, когда он молодым офицером служил на Кавказе. Хотя отдельные случаи одурманивания эфиром и закисью азота наблюдались еще за несколько лет до начала широкого применения наркоза в хирургии, заслуга введения его в практику принадлежит студенту Гарвардской медицинской школы в Бостоне Мортону.

История этого события такова. В 1840 г. некий молодой химик по имени Колтон, зарабатывая чтением популярных лекций, начал разъезжать по северо-восточным городам США. Публику привлекала демонстрация Колтоном действия на человека так называемого веселящего газа, т. е. закиси азота. В декабре 1844 г. Колтон прибыл в Хартфорд, небольшой городок штата Коннектикут. В распространенной им рекламе говорилось, что предстоит показ действия веселящего газа на желающих и что 12 молодых людей уже изъявили желание испытать это на себе. Было объявлено, что 8 сильных мужчин приглашены для защиты публики от возможного нанесения повреждения опьяненными лицами, хотя предполагается, что приличия будут соблюдены, так как газ будут вдыхать только вполне уважаемые люди. Одним из пожелавших вдыхать газ был аптечный служащий по фамилии Кулей. Вдохнув веселящий газ, он пришел в неистовство и бросился на публику, обратив в бегство «сильных мужчин». Споткнувшись, он упал и вместе с тем пришел в полное сознание. Встав, он заметил, что при падении поранил себе ногу, но никакой боли при этом не чувствовал. Это дало мысль присутствовавшему при этом местному дантисту Уэллсу применить вдыхание закиси азота для безболезненного удаления зубов. На следующий же день самому Уэллсу был удален зуб при обезболивании, вызванном вдыханием закиси азота, которое проводил Колтон.

Ободренный этим успехом, Уэллс неоднократно использовал закись азота для безболезненной экстракции зубов у своих пациентов и в 1845 г. отправился в Бостон, где предложил в хирургической клинике свой способ обезбоживания при хирургических операциях. Однако его постигла неудача: достигнуть обезбоживания у оперируемого ему не удалось, и Уэллс был объявлен шарлатаном. Все же первые удачные попытки Уэллса получить обезбоживание путем вдыхания одурманивающего вещества имели важные последствия. Они побудили молодого помощника Уэллса по фамилии Мортон искать другие вещества, вызывающие обезбоживание при их вдыхании.

Мортон учился в Гарвардской медицинской школе (медицинский институт в Бостоне) и, будучи студентом 2-го курса, советовался по заинтересовавшему его вопросу со своим профессором химии Джексоном. Джексон, основываясь на своем

случайном наблюдении, посоветовал попробовать для обезболивания вдыхание этилового эфира. Мортон провел под эфирным наркозом операции на животных, испытал его вдыхание на себе и наконец удалил под эфирным наркозом зуб у своего пациента. Это дало ему смелость предложить испытанный им способ обезболивания Бостонскому хирургу Уоррену, и 16 октября 1846 г. в присутствии большого числа врачей и студентов Уоррен оперировал больного, которому Мортон давал вдыхать пары эфира. Оперируемый не проявил никаких признаков боли и спокойно «спал». Так началась новая эра в хирургии — эра операций под наркозом.

Поучительна судьба участников этого открытия. Мортон, надеясь на большие доходы, пытался запатентовать предложенный им способ наркотизирования, назвав эфир летеоном (по имени загробной реки греческой мифологии Леты, где тонут все земные мысли и воспоминания). Против Мортон выступили Джексон и Уэллс, считавшие, что Мортон заимствовал их идеи, и требовавшие участия в возможных доходах. К ним присоединился некий хирург Лонг, утверждавший, что за несколько лет перед тем им, а не Мортоном был впервые применен эфирный наркоз при операциях. Конеч борьба, возникшей из-за денег, была печальна для ее участников. Мортон в отчаянии от разорившего его судебного процесса умер в нищете от апоплексии. Уэллс покончил с собой, Джексон заболел психически. Между тем в течение ближайших лет эфирный наркоз стал применяться во всем мире и до настоящего времени остается одним из самых употребительных наркотических средств.

Через год, в 1847 г., английский хирург Симпсон успешно оперировал своих пациентов под хлороформным наркозом. Хлороформ, имея некоторые преимущества перед эфиром, на какое-то время вытеснил последний из практики, и лишь в XX в. накопилось достаточно наблюдений, доказавших большую опасность хлороформного наркоза по сравнению с эфирным. Закись азота по примеру Уэллса сначала нашла применение в зубной практике и в других случаях кратковременного обезболивания, но в настоящее время при использовании специальной аппаратуры, позволяющей применять газовый наркоз, и благодаря комбинации с базисным наркозом закись азота приобрела широкое применение в хирургии. Таким образом, закись азота и этиловый эфир, с которых началось применение наркотических средств, остаются и до сих пор наиболее важными их представителями.

Со времени первого успешного применения наркотических средств наркотическое действие было обнаружено у сотен различных химических веществ, и некоторые из них нашли применение в хирургической практике. Подробное и всестороннее изучение наркотических веществ показало, что наркотическое действие в широком смысле этого слова, т. е. глубокое угнете-

ние реакции на внешнее раздражение при сохранении других основных жизненных функций, проявляется на всех животных и даже растительных клетках. Однако для получения наркоза у животных с организованной нервной системой требуется значительно меньшая концентрация наркотических веществ, чем для подавления чувствительности к внешнему раздражению у одноклеточных и многоклеточных, у которых концентрация наркотического вещества, вызывающая «наркоз», приводит к обратимой денатурации белка («паранекроз» по Д. Н. Насонову). Между тем механизм действия небольшой концентрации наркотических веществ, вызывающей наркоз у высших животных, совершенно иной: он затрагивает только центральную нервную систему. Видимых под световым микроскопом изменений клеток, в том числе и клеток центральной нервной системы, при этом не наблюдается. Изменение чувствительности происходит лишь в постсинаптических образованиях центральных синапсов, передающих эфферентные импульсы, возникающие при наличии раздражения. Согласно делению, предложенному Д. Н. Насоновым, первый вид наркоза называется «клеточный», второй — «нервный». Таким образом, между наркозом у высших животных и наркотическим действием тех же веществ на организм, не имеющий организованной нервной системы, имеется существенная разница. Однако способность путем обратимой денатурации белка вызвать нечувствительность, т. е. отсутствие реакции на раздражение у низших животных и даже растений, является общим свойством всех наркотических веществ, и эту способность следует считать одной из основных особенностей наркотических веществ.

Другим важным свойством наркотических веществ, имеющим большое значение для их клинического применения, является обратимое их действие. После удаления наркотического вещества из организма действие его прекращается, и все физиологические функции организма приближаются к норме.

Наконец, к характерным особенностям наркотических веществ относится строгая зависимость глубины вызываемого наркоза от концентрации наркотического вещества. Зависимость силы действия от концентрации проявляется при воздействии наркотического вещества и на низшие организмы, но особенно она выражена при наркозе у высших животных. Это связано с разной чувствительностью к наркотическим веществам различных отделов центральной нервной системы. Наибольшей чувствительностью обладают восходящая часть ретикулярной формации и кора головного мозга, им уступают центры спинного мозга. Жизненно важные центры продолговатого мозга обладают наибольшей стойкостью к наркотическим веществам.

Последовательное выключение различных отделов центральной нервной системы определяет различные стадии наркоза. Благодаря избирательному действию наркотических веществ на

центральную нервную систему даже при самом глубоком наркозе остальные органы и физиологические системы продолжают функционировать, поддерживая жизнедеятельность организма, что является главным условием, позволяющим применять наркоз в хирургической практике.

Из большого числа веществ, по общим фармакологическим свойствам относящихся к наркотическим, только очень немногие пригодны для медицинского применения и могут быть использованы для получения наркоза у человека. Для этого прежде всего необходимо, чтобы концентрация наркотического вещества в крови, обеспечивающая наступление глубокого наркоза, была безопасной для жизни. Следовательно, между концентрацией, вызывающей глубокий наркоз, и смертельной концентрацией наркотического вещества должен быть достаточно большой диапазон; иными словами, наркотическое вещество должно обладать достаточно большой «широтой наркотического действия». Вместе с тем наркотическое вещество не должно вызывать «побочных» токсических эффектов. Очень важно, чтобы была возможность управлять глубиной наркоза, т. е. произвольно и достаточно быстро повышать или, наоборот, понижать концентрацию наркотического вещества в крови. Последнему требованию лучше всего удовлетворяют наркотические вещества, являющиеся летучими жидкостями или газами.

Пары летучих жидкостей и газы можно вводить через дыхательные пути (ингаляционно), причем в крови быстро создается достаточная концентрация. При прекращении же вдыхания пары и газы так же быстро покидают организм с выдыхаемым воздухом. Ингаляционный наркоз летучими веществами — хорошо управляемый, в чем состоит главное его преимущество.

Твердыми и жидкими наркотическими веществами также можно вызвать быстрое наступление наркоза, вводя растворы их внутривенно или ректально (неингаляционный наркоз). Однако эти вещества медленно выводятся из организма, и потому управлять их концентрацией в крови невозможно. Вследствие этого большинство нелетучих наркотических средств для наркоза непригодно. Применимы для неингаляционного наркоза только те из них, быстрота разрушения или инактивация которых в организме приближается к быстроте выведения из организма летучих наркотических средств.

Нелетучие наркотические вещества имеют также другую важную область применения в медицине. Многие из них в сравнительно малых дозах вызывают небольшое, но вместе с тем достаточно длительное угнетение центральной нервной системы, что позволяет применять их в качестве снотворных.

К веществам, обладающим наркотическим действием, относятся соединения, принадлежащие к различным химическим группам и классам. Среди них имеются углеводороды жирного ряда и их ближайшие галогениды, алкоиды, эфиры и

кетоны того же ряда, уренды, сульфоны и некоторые другие органические соединения. Наркотическими свойствами обладает и ряд неорганических соединений, как, например, закись азота, а также инертные в химическом отношении вещества (гелий, неон и др.).

Принадлежность наркотических веществ к самым различным классам химических соединений делает вероятным представление, что связи, возникающие в организме между наркотическими средствами и живым субстратом, носят физико-химический характер. На это указывает известная общность физико-химических свойств наркотических веществ. Как правило, наркотические вещества — это неэлектролиты, которые хорошо растворимы в жирах и липоидах и отличаются относительно высокой поверхностной активностью. В гомологических рядах наркотических веществ отмечается довольно четкий параллелизм между физико-химическими свойствами наркотических веществ и их фармакологической активностью.

Так, вместе с повышением «коэффициента распределения» между жиром и водой (этот коэффициент определяется отношением концентрации вещества, растворившегося в слое жира и в соприкасающемся с ним слое воды) возрастает сила наркотического действия (правило Овертона — Мейера). Аналогично этому в гомологических рядах сила наркотического действия возрастает вместе с повышением поверхностной активности.

Наиболее точно связь между физико-химическими свойствами веществ и их наркотической активностью выражается в так называемом принципе Фергуссона. Согласно этому принципу сила наркотического действия веществ независимо от их химического строения пропорциональна «термодинамической активности» их растворов в среде, в которой происходит действие (в случае наркоза у человека и животных — в крови). «Термодинамическая активность» обратно пропорциональна концентрации наркотического вещества, насыщающего среду, т. е. его растворимости. Поэтому отношение наркотической концентрации в среде к максимальной его растворимости для различных наркотических веществ, если они не способны вступать в какое-либо химическое взаимодействие с тканевыми субстратами организма, является величиной приблизительно одинаковой.

Если две молекулы связаны лишь одной вандерваальсовой связью, установившейся между какими-либо двумя атомами этих молекул, то эта связь будет весьма непрочной. Суммарная прочность связи между двумя молекулами возрастает вместе с увеличением числа вандерваальсовых связей между отдельными атомами этих молекул. Поэтому в гомологических рядах сила наркотического действия, отражающая прочность связывания наркотика живым веществом организма, возрастает вместе с увеличением длины углеродной цепи. Вместе с этим изменением химического строения наркотических веществ соответ-

ленно возрастают их коэффициент распределения и поверхностная активность.

Если указанные физико-химические закономерности позволяют понять механизм связывания наркотических веществ с живым веществом организма, то они не объясняют физиологических механизмов наркоза. Попытка вскрыть физиологический механизм нервного наркоза, вызываемого теми наркотическими веществами, которые не способны образовывать водородные связи (например, хлороформом, фторотаном, закисью азота, циклопропаном и др.), была предпринята L. Pauling (1962). По его предположению, эти наркотические вещества образуют с водой гидратированные микрокристаллы в синапсах мозга, что нарушает передачу импульсов в синапсах и ведет к состоянию наркоза.

Своеобразный взгляд на сущность наркоза был высказан выдающимся русским физиологом Н. Е. Введенским, который рассматривал наркоз как модификацию возбуждения, когда оно становится стойким и неколеблущимся (парабиоз).

Обратимость и избирательность действия наркотических веществ на центральную нервную систему имеют известные пределы. При длительном воздействии высоких концентраций наркотических веществ наблюдаются малообратимые изменения в тканях, особенно в ткани сердца, печени и почек. Это токсическое действие, называемое «побочным», проявляется в различной степени у разных наркотических веществ. Токсичность не связана с силой наркотического действия данного вещества или с его физико-химическими свойствами. Следует думать, что подобное «побочное» действие является результатом химического воздействия вводимого вещества или продуктов его распада на живой субстрат. В пользу такого повреждающего ткани действия некоторых наркотических веществ говорят малая его обратимость и большая стойкость повреждения тканей, а также способность вещества к кумуляции.

Так, вызываемые хлороформом и некоторыми другими галлоидпроизводными углеводов дегенеративные изменения ткани, особенно выраженные при длительном хлороформировании, кумулируют при повторном применении хлороформа, могут нарастать и привести к смертельному исходу через несколько дней после наркоза.

Собственно говоря, идеальных наркотических веществ с абсолютной избирательностью действия на центральную нервную систему и полной его обратимостью не существует. Вследствие этого большое практическое значение имеют правильный выбор наркотического средства, использование наилучшего способа введения, точной дозировки создаваемой в организме концентрации и обеспечение быстрого выведения вещества из организма по окончании наркоза. К побочному действию наркотических веществ иногда причисляют те эффекты, которые неизбежно

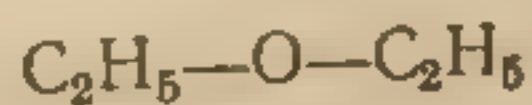
возникают при устранении регулирующего влияния центральной нервной системы. Так, во время глубокого наркоза вследствие угнетения центров терморегуляции утрачивается способность поддерживать постоянную температуру тела, и она падает. Этим диктуется необходимость поддерживать в операционной сравнительно высокую температуру. При глубоком наркозе нарушается также регулирующее действие центральной нервной системы на эндокринную функцию и обмен. Как правило, повышается секреция адреналина надпочечниками и растет уровень сахара в крови. При продолжительном глубоком наркозе наступает ацидоз вследствие накопления в крови и тканях кислых продуктов неполного обмена.

Выбор наркотического вещества для конкретного случая, применение подходящего способа его введения, возможные комбинации наркотических веществ, их дозировка являются компетенцией анестезиолога и составляют содержание специальной дисциплины — анестезиологии. В нашем руководстве мы даем лишь основные сведения о наркотических веществах и их применении, зависящем от их физико-химических свойств. Наркотические вещества делятся на ингаляционные и неингаляционные. К ингаляционным относятся газы и летучие жидкости, к неингаляционным — малолетучие жидкости и твердые вещества.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

Летучие жидкости

Основными ингаляционными наркотическими веществами являются летучие жидкости (эфир, фторотан, метоксифлуран, хлороформ, трихлорэтилен, хлорэтил) и газы (закись азота, циклопропан, этилен). Большим преимуществом ингаляционных веществ является быстрое их введение и выведение легкими, что делает наркоз управляемым.



Эфир

Эфир, так же как и все другие летучие наркотические вещества, вводится в организм через дыхательные пути. Самым простым методом введения эфира является смачивание им марлевой маски, которая накладывается на лицо больного, вследствие чего вдыхаемый больным воздух насыщается парами эфира. Кроме того, существуют методы ингаляции эфира с помощью специальной аппаратуры, позволяющей создавать смеси паров эфира с воздухом или кислородом в определенных концентрациях. Пользуясь такими аппаратами, можно подавать наркотическую смесь через газовую маску или вводить через трубку непосредственно в трахею (интратрахеальный наркоз).

Пары эфира и других летучих наркотических веществ оказывают раздражающее действие на слизистые оболочки дыхательных путей, вызывая вследствие этого ряд рефлексов. Основными рефлексами с верхних дыхательных путей, иннервируемых тройничным и верхним гортанным нервами, являются задержка дыхания, замедление сердечного ритма (вследствие возбуждения центра блуждающих нервов) и повышение кровяного давления (вследствие возбуждения сосудодвигательного центра). Рефлексы с верхних дыхательных путей особенно ярко проявляются в первые моменты наркотизирования; в дальнейшем они угасают, дыхание восстанавливается, и на первый план выступают рефлексы с нижних отделов дыхательных путей, иннервируемых гортанным нервом и чувствительными волокнами блуждающего нерва. Как известно, эти рефлексы ведут к учащению дыхательного и сердечного ритмов.

Следует иметь в виду, что рефлекторное возбуждение дыхания приводит к понижению напряжения углекислоты в артериальной крови. Поэтому вслед за рефлекторным повышением легочной вентиляции может наступить остановка дыхания вследствие акапнии.

В результате раздражения слизистых оболочек дыхательных путей наступают их гиперемия и усиленное отделение слизи, что затрудняет ведение наркоза и создает почву для последующего развития такого посленаркотического осложнения, как бронхопневмония. Раздражающие свойства паров эфира являются главным недостатком этого наркотического вещества.

Проникнув в легочные альвеолы, пары эфира быстро поступают в кровь, и развивается картина резорбтивного его действия, распространяющегося на центральную нервную систему. При этом различные ее отделы подвергаются воздействию наркотического вещества в определенном порядке.

Схематически следует себе представлять, что в первую очередь действию наркотических веществ подвергается наиболее чувствительный к ним головной мозг. Затем при повышении в крови концентрации наркотического вещества действие его распространяется на спинной и, наконец, на продолговатый мозг. Такая последовательность имеет чрезвычайно важное значение. Стойкость жизненно важных центров продолговатого мозга к наркотическим веществам дает возможность достигать глубокого наркоза с исчезновением двигательных спинномозговых рефлексов при сохранении дыхания и сосудистого тонуса.

Последовательное распространение действия наркотических веществ на различные отделы центральной нервной системы позволяет расчленять течение наркоза, в частности эфирного, на несколько периодов.

1. Период оглушения, или анальгезии, характеризующийся спутанностью и потерей сознания и исчезновением чувствительности. Различные виды чувствительности исчезают не одновре-

менно: болевая чувствительность исчезает раньше, чем тактильная чувствительность и слух.

В этом периоде угнетающее действие наркотического вещества проявляется на наиболее чувствительных к нему высших отделах коры головного мозга, деятельность которых нарушается уже при незначительной концентрации наркотического вещества в крови. Безусловные рефлексy в это время еще сохранены. В этом периоде можно производить некоторые кратковременные операции, не требующие полного отсутствия рефлексов и расслабления мускулатуры, например вскрытие абсцессов.

2. Период возбуждения, наступающий непосредственно вслед за периодом оглушения, а иногда полностью совпадающий с ним.

Этот период обычно проявляется в бессвязной возбужденной речи и резком двигательном возбуждении. В то же время наблюдается неправильное дыхание, иногда учащенное, иногда замедленное, и вместе с тем колебания частоты пульса и уровня кровяного давления. Зрачки расширены. Может наблюдаться рвота.

Как показали исследования, проводившиеся школой И. П. Павлова, явления возбуждения, наблюдающиеся при наркотизировании, зависят не от усиления возбудительного процесса, а от резкого ослабления тормозного процесса в коре головного мозга, поскольку процесс торможения быстрее поддается воздействию наркотических средств по сравнению с возбудительным процессом. Таким образом, явления возбуждения при наркотизировании нельзя рассматривать как истинное возбуждение, потому что в их основе лежит не повышение возбудимости, а устранение тормозных процессов.

Безусловные рефлексy в этом периоде не исчезают, а частично даже повышаются вследствие нарушения регулирующей функции высших отделов головного мозга. Поэтому во время периода возбуждения отчетливо сказываются описанные выше рефлексy со слизистых дыхательных путей. В этом периоде возможны опасные для жизни осложнения, особенно со стороны сердечной деятельности.

Одновременно возникающие рефлексy с верхних и нижних дыхательных путей оказывают, как уже указывалось, противоположные влияния на деятельность сердца, осуществляемые через посредство как симпатических, так и блуждающих нервов. Вместе с тем на работе сердца в этом периоде сказывается также влияние адреналина, в больших количествах поступающего в кровь вследствие рефлекторного возбуждения деятельности мозгового слоя надпочечников. В результате действия этих многочисленных факторов в условиях отсутствия координирующего влияния высших центров могут наступить тяжелые нарушения сердечного ритма вплоть до смертельного трепетания желудочков.

С опасностью трепетаний желудочков особенно приходится считаться при применении наркотических средств, отличающихся прямым токсическим действием на сердце. К подобным веществам относится хлороформ.

Большим преимуществом эфира является его сравнительно малая ядовитость для сердца, благодаря чему опасность трепетания желудочков при его применении практически исключена, хотя следует отметить, что период возбуждения при эфирном наркозе более длителен, чем при наркотизировании хлороформом.

Длительность периода возбуждения в значительной степени зависит от состояния и особенностей нервной системы. Так, у детей удается достигнуть полного наркоза обычно без предварительных явлений возбуждения. У алкоголиков период возбуждения бывает выражен очень сильно.

3. При дальнейшем повышении концентрации наркотического вещества в крови и тканях наступает третий период — период глубокого «хирургического» наркоза.

В этом периоде не только полностью отсутствуют сознание и чувствительность, но исчезают также спинномозговые рефлексы и наступает расслабление скелетной мускулатуры. Это та глубина наркоза, к которой стремится наркотизатор и которая позволяет производить любое хирургическое вмешательство. При эфирном наркозе в этом периоде дыхание остается глубоким и ровным, а кровяное давление держится на нормальном уровне.

Следовательно, в этом периоде при глубоком угнетении деятельности головного и спинного мозга продолжают функционировать жизненно важные центры продолговатого мозга — дыхательный и сосудодвигательный.

Если продолжать углубление наркоза, повышая концентрацию наркотического вещества в крови и тканях, то вследствие распространения влияния наркотического вещества на продолговатый мозг наступает остановка дыхания, грозящая смертью. Вместе с остановкой дыхания катастрофически падает кровяное давление вследствие наступающего угнетения сосудодвигательного центра. После остановки дыхания сердце продолжает сокращаться еще несколько минут.

Эту грозную картину иногда называют четвертым периодом наркоза, который практически является, конечно, совершенно недопустимым. Задача наркотизатора заключается в том, чтобы, достигнув третьего периода наркоза, поддерживать достаточную глубину его на всем протяжении операции. Для этого необходимо поддерживать в крови ту концентрацию наркотического вещества, которая достаточна для угнетения функциональной активности головного и спинного мозга, и не повышать ее до концентрации, влияющей на жизненно важные центры продолговатого мозга.

Поддерживать глубокий наркоз без опасности для жизни больного тем легче, чем больше широта наркотического действия данного наркотического вещества, т. е. чем больше разница между его концентрацией в крови и тканях, вызывающей глубокий наркоз, и концентрацией, вызывающей паралич дыхания.

Глубокий наркоз наступает при концентрации эфира в крови, равной приблизительно 18,9 ммоль/л, и лишь при концентрации около 27 ммоль/л эфир парализует дыхательный центр и вызывает остановку дыхания. Эта широта наркотического действия эфира обеспечивает достаточную степень безопасности эфирного наркоза.

В случае остановки дыхания во время наркоза, немедленно сняв маску, следует приступить к искусственному дыханию. Этим не только поддерживается жизнь, но и обеспечивается удаление из организма летучего наркотического вещества, выделяющегося через легкие. Вместе с понижением концентрации наркотического вещества в крови и тканях дыхательный центр начинает вновь функционировать, и самостоятельное дыхание восстанавливается.

При дальнейшем освобождении организма от наркотического вещества восстанавливаются функции и других отделов центральной нервной системы, причем восстановление это происходит в порядке, обратном тому, который наблюдается при развитии явлений наркоза. Сначала восстанавливается функция спинного мозга, в связи с чем возвращается тонус скелетных мышц и появляются спинномозговые рефлексы, затем восстанавливается деятельность высших центров головного мозга, включая корковые, и больной пробуждается. Обычно вскоре после пробуждения у больного несколько часов еще длится субъективно очень неприятное состояние, сопровождающееся головной болью, тошнотой, рвотой.

Полное пробуждение после эфирного наркоза свидетельствует о том, что концентрация наркотического вещества в тканях упала ниже той концентрации, которая оказывает влияние на наиболее чувствительные отделы головного мозга. Однако некоторое количество эфира в это время еще находится в организме, и эфир продолжает постепенно выделяться с выдыхаемым воздухом.

Было бы ошибочно думать, что все центры каждого отдела центральной нервной системы парализуются одновременно под влиянием наркотического вещества. Поэтому в периоде хирургического наркоза различают несколько стадий или «планов» в зависимости от степени угнетения различных центров спинного и продолговатого мозга. Обычно период хирургического наркоза разделяют на 4 таких последовательно развивающихся стадии, что имеет практическое значение. Симптомы, характерные для каждой из этих стадий, а также требования, предъявляемые к глубине наркоза при различных типах хирургических

вмешательств, излагаются в руководствах по анестезиологии.

Глубина наркоза зависит прежде всего от создавшейся в крови концентрации наркотического вещества. Поэтому очень важен вопрос о закономерностях, которые определяют поступление наркотического вещества из альвеолярного воздуха в кровь. Известно, что переход газов и паров из легочных альвеол в кровь и обратно происходит весьма быстро и подчиняется тем же законам, по которым протекает насыщение какой-либо жидкости парами и газами, находящимися в окружающей атмосфере. Это насыщение при прочих равных условиях определяется растворимостью данного газа в данной жидкости и его парциальным давлением.

Эксперименты «в пробирке» показывают, что для насыщения крови парами эфира до уровня 18,9 ммоль/л, т. е. до той концентрации, при которой наступает глубокий наркоз, необходимо и достаточно, чтобы в окружающей атмосфере объемная доля эфира составляла 3,5 %. Казалось бы, таким образом, что наиболее рациональным методом наркотизирования является ингаляция именно такой смеси воздуха с эфиром. Однако этот метод практически непригоден, так как в данном случае происходит очень медленное насыщение тканей организма наркотическим веществом.

Растворимость эфира в крови сравнительно высокая, и потому эфир из легочных альвеол легко проникает в кровь легочных капилляров (коэффициент распределения воздух/кровь для эфира равен 15), но полного насыщения эфиром этой крови быстро не наступает.

Поступая в капиллярную сеть большого круга, кровь отдает эфир тканям, емкость которых в отношении эфира сравнительно велика. Поэтому в начале наркоза венозная кровь, возвращаясь к легким, практически лишена эфира. В легких вновь происходит поступление эфира в кровь, и он вновь передается тканям. Для насыщения тканей организма, в частности тканей центральной нервной системы, при вдыхании «безопасной» концентрации паров эфира требуется сравнительно много времени. Так, например, при вдыхании смеси с объемной долей эфира 3,5 % глубокий наркоз наступает лишь через 1,5—2 ч. В течение всего этого времени будет длиться период возбуждения, который, как уже указывалось, представляет известную опасность.

Таким образом, этот способ себя не оправдывает, и на практике поступают иначе. В начале наркотизирования больному дают вдыхать сравнительно высокую концентрацию паров эфира, которая в 3—4 раза превосходит концентрацию, соответствующую наркотической. При этом сравнительно быстро наступает насыщение эфиром крови и тканей до концентрации, вызывающей глубокий наркоз. Когда наркоз достигнут, наркотизатор стремится поддерживать во вдыхаемом воздухе лишь ту концен-

трацию эфира, которая соответствует имеющейся в крови. Наркоз уже не углубляется, а только «поддерживается».

Если при этом определить концентрацию паров эфира во вдыхаемом воздухе, то она окажется весьма близкой к той концентрации, которая обеспечивает безопасный наркоз (см. выше). При этом способе наркотизирования обеспечивается значительное укорочение периода возбуждения. Вместе с тем уменьшается и общее количество наркотического вещества, затрачиваемого в течение всего периода наркотизирования. Последнее объясняется не только уменьшением длительности наркотизирования, но и особенностями распределения наркотического вещества в организме. Известно, что различные ткани организма в зависимости от интенсивности и качества их тканевого обмена получают различное кровоснабжение. Ткань мозга наиболее обильно снабжается кровью. Согласно физиологическим данным, 100 г вещества мозга высших позвоночных орошаются за 1 мин в среднем 160 мл крови, в то время как 100 г ткани конечностей получают за 1 мин 10 мл крови, т. е. в 16 раз меньше.

Вследствие обильного кровоснабжения ткань центральной нервной системы получает относительно больше наркотического вещества, приносимого с артериальной кровью, и поэтому в начале наркотизирования происходит относительно более высокое насыщение наркотическим веществом ткани мозга. Разница в скорости насыщения ткани мозга и остальных тканей особенно велика при большой начальной концентрации наркотического вещества в артериальной крови. Поэтому при «форсированном» ведении наркотизирования достаточная для наступления хирургического наркоза концентрация наркотического вещества в тканях мозга достигается тогда, когда в остальных тканях организма это вещество накапливается еще в сравнительно небольшом количестве.

Следует иметь в виду, что во время наркоза неизбежно наблюдаются нежелательные (побочные) явления, которые в основном являются результатом выключения регулирующей деятельности центральной нервной системы.

В то время как концентрация эфира в крови при глубоком наркозе в среднем составляет 18,9 ммоль/л, при хлороформном наркозе той же глубины концентрация хлороформа в крови приблизительно равна 8,2 ммоль/л. Таким образом, «наркотическая сила» хлороформа примерно в 2,3 раза больше «наркотической силы» эфира. Наркоз наступает быстро, если объемная доля паров хлороформа во вдыхаемом воздухе составляет от 0,5 % до 1,5 %. Неглубокий наркоз поддерживается смесью, содержащей 0,25—1 % хлороформа. При повышении его объемной доли до 2 % во вдыхаемом воздухе может наступить остановка дыхания.



Хлороформ

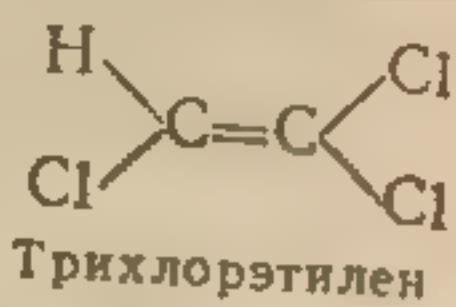
Хотя хлороформ повреждает ткани сильнее, чем эфир, и при равных концентрациях раздражающее действие паров хлороформа выражено больше, чем соответствующее действие паров эфира, наркотическая концентрация паров хлороформа, как менее высокая, оказывает меньшее раздражающее действие. Поэтому некоторым преимуществом хлороформного наркоза по сравнению с эфирным является менее выраженное раздражение дыхательных путей.

Вместе с тем хлороформный наркоз имеет ряд существенных недостатков по сравнению с эфирным. У хлороформа широта наркотического действия меньше, чем у эфира; в то время как для эфира наркотическая концентрация в крови близка к 19 ммоль/л, а концентрация, вызывающая остановку дыхания, составляет около 27 ммоль/л, для хлороформа наркотическая и токсическая концентрации равны соответственно 8,2 и 10,3 ммоль/л. Меньшая разница между наркотической и токсической концентрациями делает хлороформ более опасным наркотическим веществом, чем эфир. Опасность хлороформного наркоза связана также с высокой токсичностью хлороформа для сердца, значительно превышающей токсичность эфира, и с более глубоким влиянием на центральную регуляцию кровообращения. Кровяное давление при хлороформном наркозе, как правило, заметно снижается.

Во время хлороформного наркоза чаще, чем во время эфирного, наблюдаются экстрасистолы и опасные для жизни трепетания желудочков. Отрицательным свойством хлороформа является также особенно сильное его влияние на обмен веществ. При хлороформном наркозе значительно чаще, чем при эфирном, наблюдаются ацидоз и нарушения в деятельности почек и печени. После длительного хлороформного наркоза в результате нарушения тканевого обмена появляются признаки перерождения паренхиматозных органов, особенно печени. Такое перерождение может явиться причиной «поздней» смерти, наступающей через несколько дней после длительного хлороформного наркоза.

В связи с перечисленными недостатками хлороформ в настоящее время как наркотическое средство применяется крайне редко. Он абсолютно противопоказан у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью, а также с поражениями печени и почек.

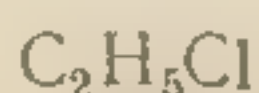
По силе наркотического действия близко к хлороформу стоит трихлорэтилен. Главной особенностью трихлорэтилена по сравнению с другими наркотическими веществами является его спо-



собность уже в самом начале наркотического действия вызывать анальгезию. Это дает возможность с успехом применять его

вдыхание для обезболивания при кратковременных операциях в ортопедической практике, при цистоскопии и в акушерстве. Для получения глубокого и длительного наркоза он мало пригоден, так как приближается к хлороформу по своему токсическому действию на сердце и печень. Он также вызывает спазм бронхов вследствие возбуждающего действия на их чувствительные рецепторы.

Хлорэтил как наркотическое средство отличается своеобразными свойствами. Он кипит при комнатной температуре и сохраняется в запаянных или герметически закрытых ампулах.

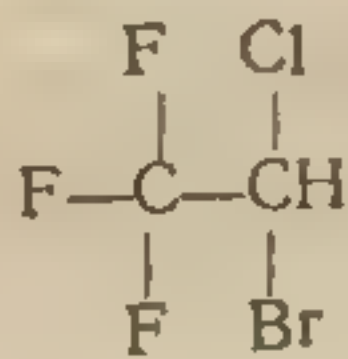


Хлорэтил

Высокая летучесть хлорэтила позволяет применять его для местной анестезии. Вследствие быстрого испарения с поверхности кожи хлорэтил вызывает резкое ее охлаждение, из-за чего наступает временный паралич чувствительных нервных окончаний, позволяющий безболезненно производить разрезы кожи. Анестезия, достигаемая с помощью хлорэтила, глубоко не распространяется, но имеет то преимущество перед анестезией кокаином и его синтетическими заменителями, что она наступает и в воспаленных тканях.

При вдыхании паров хлорэтила он вызывает общий наркоз. Наркоз этот отличается быстротой наступления и пробуждения и поэтому удобен для кратковременных несложных операций. Для длительного наркоза хлорэтил непригоден вследствие высокой токсичности, почти не отличающейся от токсичности хлороформа, с которым его роднит сходство в химическом строении (оба этих вещества являются хлорпроизводными углеводов жирного ряда). Кроме того, длительный наркоз хлорэтилом представляет технические трудности, связанные с высокой летучестью.

К летучим наркотическим веществам жирного ряда относится также фторотан.

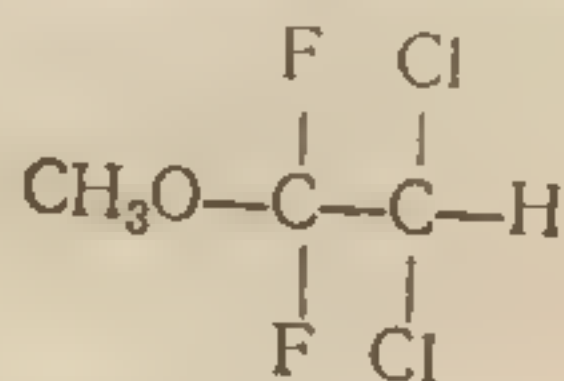


Фторотан

Это сильное наркотическое средство, в 1,5—2 раза превосходящее хлороформ по наркотической активности. Вместе с тем фторотан имеет большую наркотическую широту; опасная для жизни концентрация фторотана во вдыхаемом воздухе более чем в 2 раза превышает наркотическую. Фторотан не раздражает дыхательных путей. Наркоз при вдыхании фторотана наступает быстро и быстро прекращается после прекращения ингаляции этого вещества.

Быстрое наступление наркоза при вдыхании фторотана по сравнению с эфиром объясняется его меньшей растворимостью в крови (коэффициент растворимости кровь/воздух, равен 2,35). Все это обеспечило фторотану практическое распространение. Однако фторотан аналогично хлороформу оказывает угнетающее влияние на сердце и предрасполагает к возникновению аритмий. Как при хлороформном, так и при фторотановом наркозе аритмии легко провоцируются введением адреналина, вследствие чего применение последнего при этих видах наркоза противопоказано. К недостаткам фторотанового наркоза относятся малое анальгезирующее действие и неполное расслабление скелетных мышц даже при глубоком наркозе.

К этой же группе наркотических веществ относится метоксифлуран. Вследствие большой растворимости в крови (коэф-



Метоксифлуран

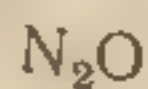
фициент растворимости кровь/воздух равен 13 при 37°C) насыщение его парами и период погружения в наркоз, а также пробуждение происходят медленно. Уже при небольшой глубине наркоза наступает анальгезия, благодаря чему вдыханием метоксифлурана пользуются для снятия более различного происхождения, а также при болезненных медицинских процедурах, для чего пользуются особой аппаратурой, позволяющей проводить аутоанальгезию.

Повреждение печени, нарушение дыхания и сердечной деятельности, вызываемое метоксифлураном, выражено не более, чем у фторотана. В противоположность последнему метоксифлуран вызывает глубокое расслабление скелетной мускулатуры. Раздражающего действия он не имеет.

Наркотические газы

Главным преимуществом газового наркоза является быстрота его наступления благодаря низкому коэффициенту распределения кровь/газ, который не превышает у наркотических газов единицы. Применение газового наркоза требует использования специальной аппаратуры.

Первым газообразным веществом, примененным для наркотизирования, была закись азота.



Закись азота

Закись азота — бесцветный газ почти без запаха, не обладающей раздражающими свойствами. Его опьяняющее действие

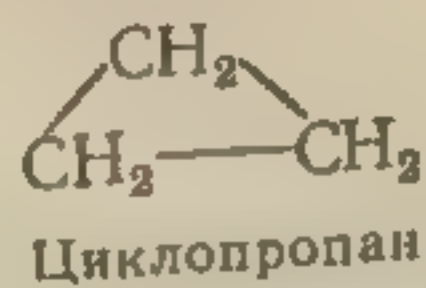
было известно очень давно, что дало ему название «веселящий газ».

При вдыхании смеси, состоящей из 80 % закиси азота и 20 % воздуха, наступает наркоз, никогда не достигающий по глубине необходимого третьего периода; вместе с тем вследствие недостатка кислорода во вдыхаемой смеси развиваются явления кислородного голодания. Для того чтобы избежать этих явлений, пользуются смесью, состоящей из 80 % закиси азота и 20 % кислорода. Однако достигаемый при этом наркоз не сопровождается должным расслаблением скелетной мускулатуры и не достигает необходимой глубины.

Недостаточная сила наркотического действия является единственной отрицательной чертой закиси азота, в остальном — это почти идеальное наркотическое средство. При его вдыхании нет раздражения дыхательных путей; наркоз наступает очень быстро, и пробуждение происходит почти сразу вслед за прекращением вдыхания газа. Закись азота нетоксична для сердца. Действие ее на центры продолговатого мозга незначительно. Перерождения паренхиматозных органов закись азота не вызывает. Наркоз закисью азота, как и ингаляционный наркоз другими газами, при наличии соответствующей аппаратуры хорошо управляем.

Для получения более глубокого наркоза при наркотизировании закисью азота это наркотическое вещество комбинируют с внутривенным введением нелетучих наркотических веществ, например барбитуратов, или с вдыханием паров летучих наркотических веществ, обладающих более сильным наркотическим действием (эфир, фторотан, метоксифлуран). Усиление действия закиси азота может быть также достигнуто при премедикации нейроплегическими веществами, противогистаминными средствами и центральными холинолитиками.

Положительные качества закиси азота побудили искать другие газообразные наркотические вещества с более сильным наркотическим действием. Таким веществом оказался циклопропан — циклический углеводород со слабым запахом, лишенный раздражающих свойств.



Циклопропан отличается высокой наркотической силой и вместе с тем большой широтой наркотического действия. При вдыхании 10—20 % смеси циклопропана с кислородом быстро наступает глубокий наркоз с полным расслаблением скелетной мускулатуры. При прекращении вдыхания циклопропана пробуждение наступает быстро. Важным недостатком циклопропана является его токсическое влияние на сердце: он иногда вызы-

вает сердечные аритмии и даже трепетание желудочков. Применяя циклопропан, надо иметь в виду его высокую способность воспламеняться и взрывчатость.

НЕЛЕТУЧИЕ НАРКОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Нелетучие жидкости и твердые вещества, оказывающие наркотическое действие, хотя и непригодны для ингаляционного наркоза, находят применение в медицине. Некоторыми из них пользуются для хирургического наркоза, достигаемого внутривенным введением этих веществ. Этот путь введения обеспечивает наиболее быстрое наступление действия и создание точно определенной концентрации наркотического вещества в крови.

Наркоз нелетучими наркотическими веществами не поддается управлению: эти вещества выделяются почками, и при необходимости уменьшить глубину или сократить длительность наркоза наркотизатор не в состоянии ускорить по желанию процесс освобождения организма от введенного вещества. Поэтому для неингаляционного наркоза пригодны только такие вещества, которые быстро разрушаются в организме или быстро покидают мозг, переходя в другие ткани. Внутривенным введением этих веществ можно создать наркоз любой глубины, а с момента прекращения введения сразу начинается быстрое освобождение мозга от введенного вещества, а следовательно, уменьшение глубины наркоза.

Нелетучими наркотическими веществами широко пользуются также как снотворными. При этом необходимо достигнуть лишь слабого угнетения центральной нервной системы, для чего достаточны малые, совершенно безопасные дозы нелетучих наркотических веществ, которые обычно принимают внутрь.

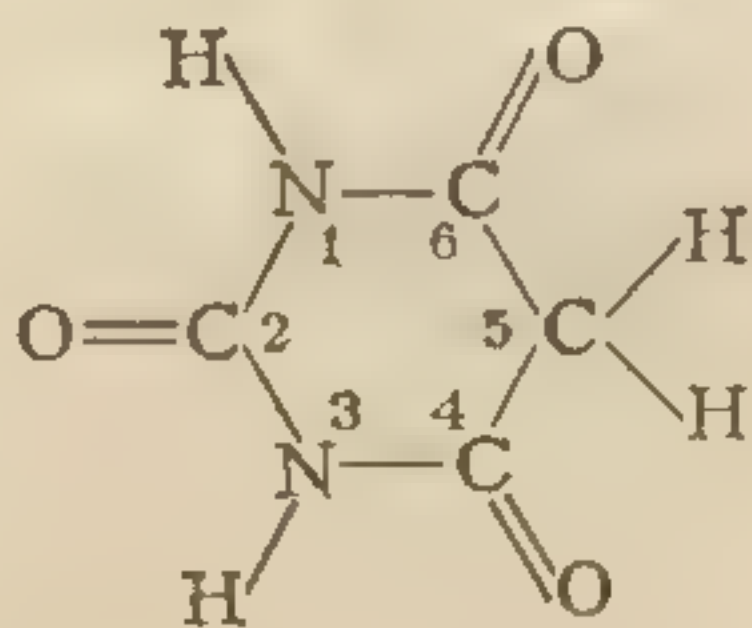
Барбитураты

Из нелетучих наркотических веществ в настоящее время наиболее широко применяют как для наркоза, так и в качестве снотворных производные барбитуровой кислоты, или барбитураты. Барбитураты закономерно относятся к общей группе наркотических веществ и обладают всеми свойствами веществ этой группы. Подобно другим наркотическим веществам барбитураты уже в слабых концентрациях угнетают функции центральной нервной системы, блокируя передачу ею импульсов. Действие это обратимо, так как оно прекращается после выведения вещества из организма. Однако барбитураты имеют некоторые особенности по сравнению с другими группами наркотических веществ.

Путем изменения химического строения барбитуратов удается менять их фармакологическое действие и получать как стойкие вещества длительного действия, так и вещества, быстро

проникающие в мозг и быстро его покидающие и потому оказывающие быстрое, но кратковременное действие. Первые применяют в качестве снотворных, последние — для внутривенного наркоза.

Важной особенностью химического строения барбитуратов, определяющей характер их действия, является количество углеродных атомов в жирных или циклических группах, присоединяемых к 5-му углеродному атому в молекуле барбитуровой кислоты.



Барбитуровая кислота

С увеличением количества этих углеродных атомов, т. е. удлинением боковых цепочек при 5-м углеродном атоме, возрастает липодорастворимость и потому усиливается наркотическое действие барбитуратов. Вместе с тем уменьшается продолжительность действия, так как молекула становится менее стойкой. Липодорастворимость и сила наркотического действия, а также кратковременность возрастают при присоединении к азоту метильного радикала и особенно при замене кислорода в положении 2 на серу. При этом возрастает скорость поступления и уменьшается продолжительность действия. Последнее объясняется не только малой стойкостью молекулы, но и тем, что после быстрого поступления вещества в мозг оно столь же быстро переходит в другие ткани. Наиболее выраженные наркотические свойства имеют такие барбитураты, в молекуле которых общее количество углеродных атомов в боковых цепочках не менее 4 и не более 8.

Наиболее стойким соединением этого ряда является 5,5-диэтилбарбитуровая кислота, или барбитал (веронал). Это вещество вызывает наиболее длительное угнетение центральной нервной системы по сравнению с другими барбитуратами. Замена один из атомов водорода при 5-м углеродном атоме на изопропильную или метилбутильную группу (т. е. на группы, содержащие 5 атомов углерода), получают соответственно барбитал (амитал) и этаминал (нембутал). Эти соединения отличаются более сильным, но менее продолжительным действием, чем барбитал.

Приблизительно такую же силу и несколько меньшую продолжительность действия имеет и циклобарбитал с этиловым радикалом и циклогексенильной группой у 5-го углерода.

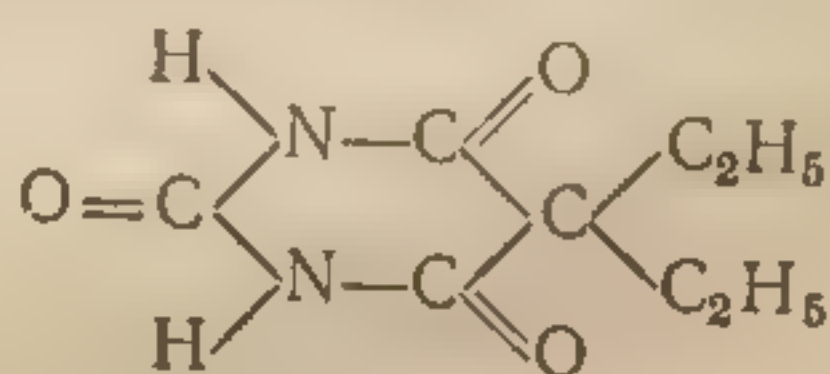
К барбитуратам с наиболее кратковременным действием относится гексенал, представляющий собой натриевую соль барбитуровой кислоты, в молекуле которой при 5-м углеродном атоме находятся метильная и циклогексенильная группы. За счет последней обеспечивается более быстрое разрушение гексенала в организме. Кроме того, в молекуле гексенала у одного из атомов азота водородный атом замещен на метильный радикал, что делает молекулу еще менее стойкой и более липодорастворимой.

К гексеналу близок по кратковременности действия тиопентал — производное барбитуровой кислоты, в котором кислород при 2-м углеродном атоме заменен атомом серы, а у 5-го углеродного атома стоят этильная и метилбутильная группы аналогично тому, как это имеет место в молекуле этаминала.

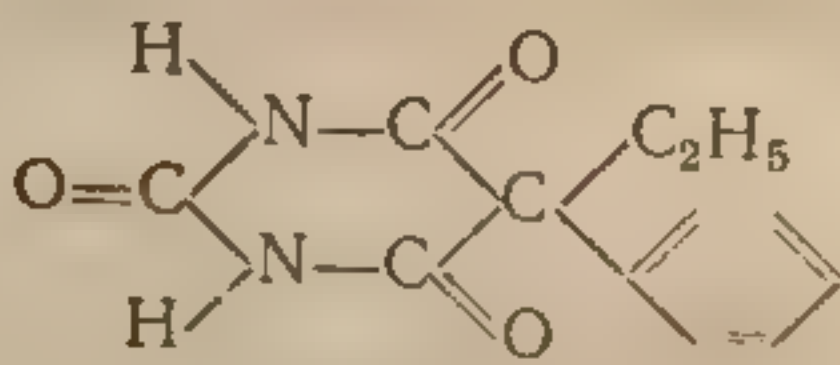
Особые свойства придает барбитуратам введение в молекулу ароматического радикала к 5-му углеродному атому. К подобным препаратам относится 5-фенил-5-этилбарбитуровая кислота, или фенobarбитал (люминал). По длительности действия фенobarбитал существенно не отличается от барбитала и лишь немного превосходит его по силе действия. Сходство фенobarбитала и близких к нему по строению препаратов, содержащих фенильные группы, заключается в их противосудорожных свойствах.

Таким образом, перечисленные барбитураты по длительности действия можно разделить на 3 группы:

1. Барбитураты длительного действия:

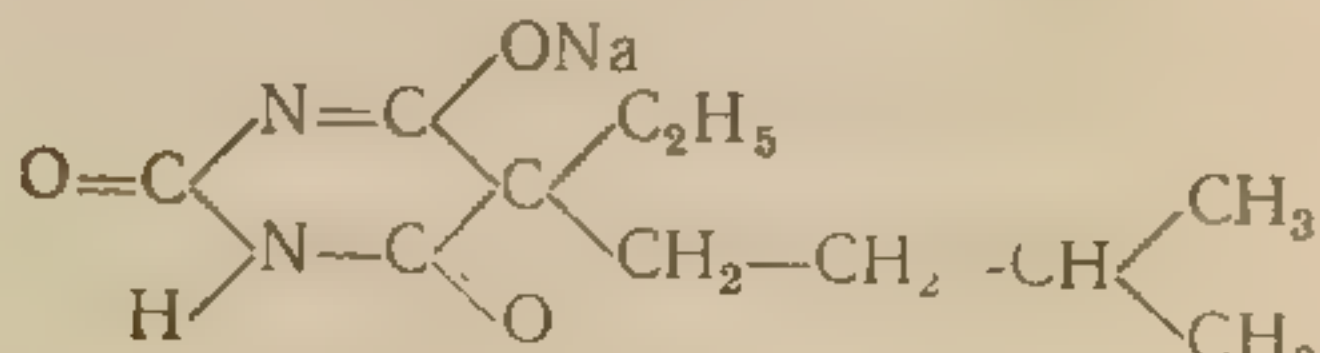


Барбитал

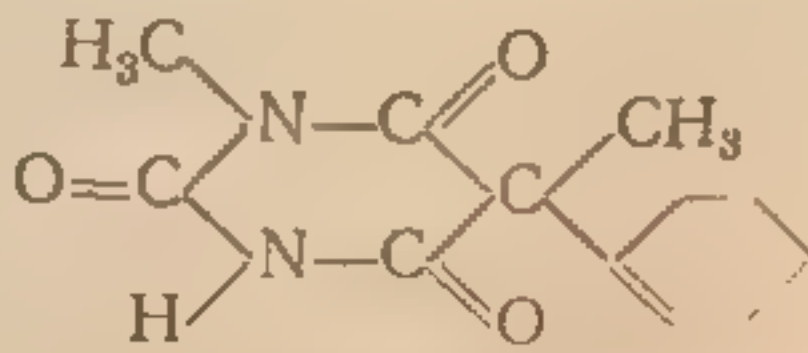


Фенobarбитал

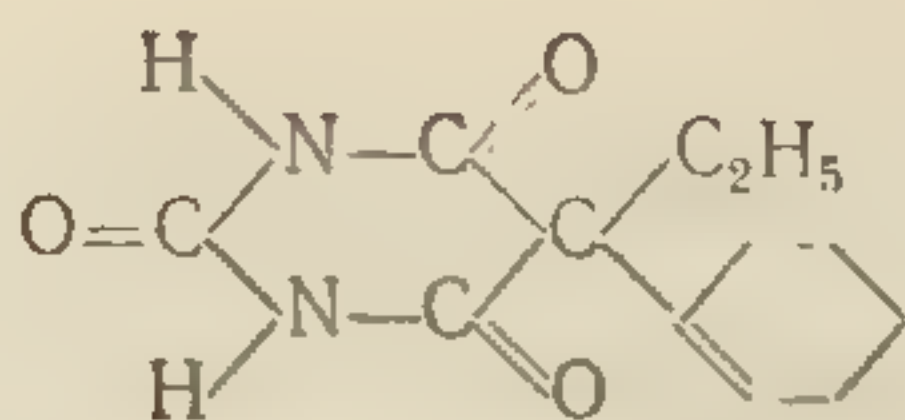
2. Барбитураты средней продолжительности действия:



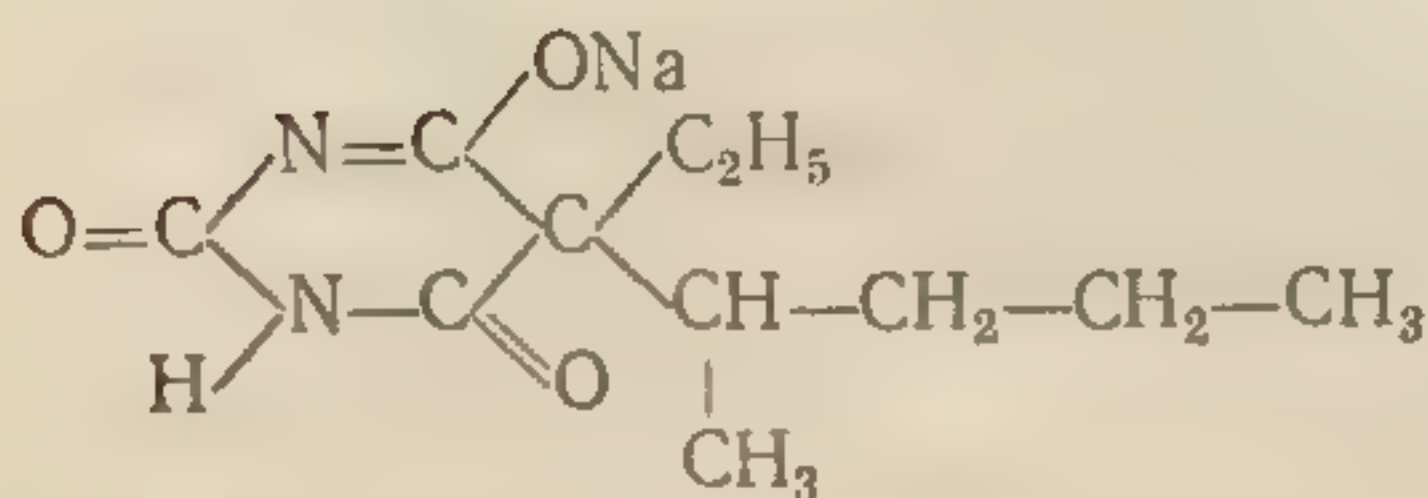
Барбамил



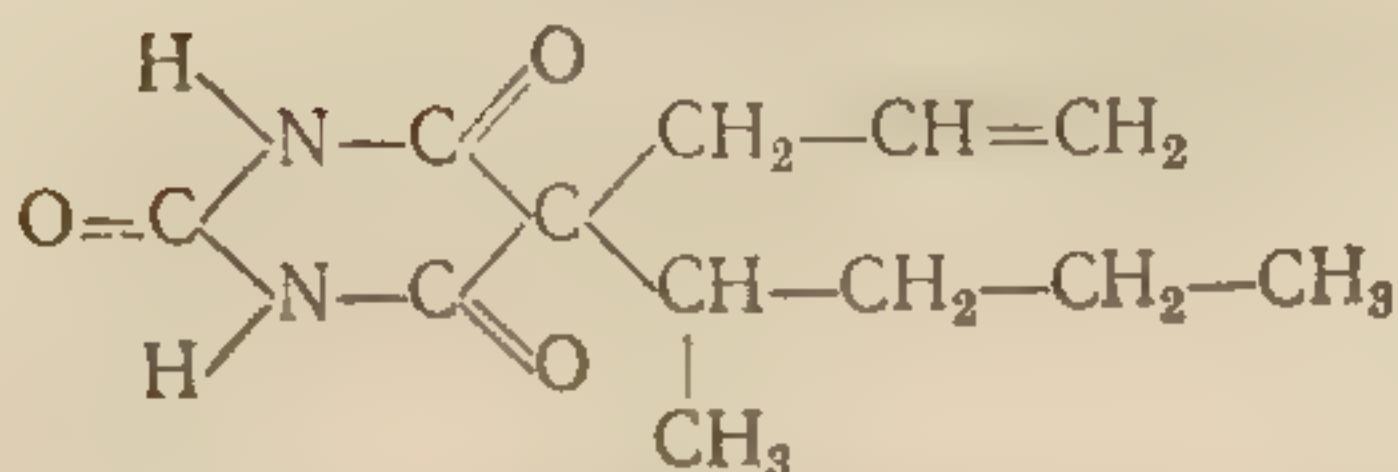
Гексобарбитал



Циклобарбитал

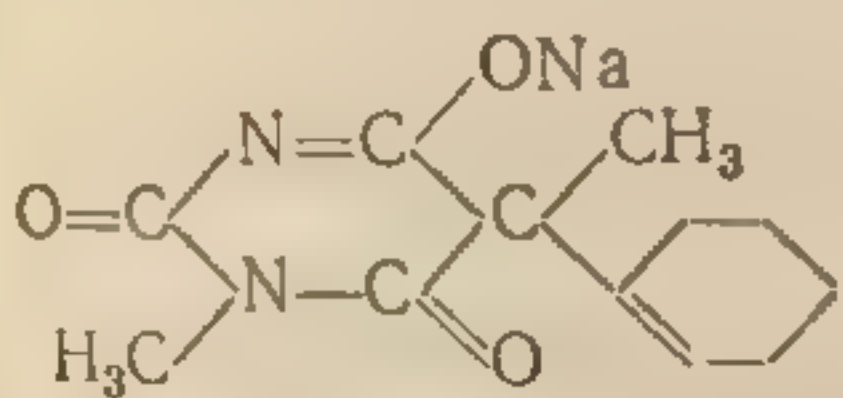


Этаминал

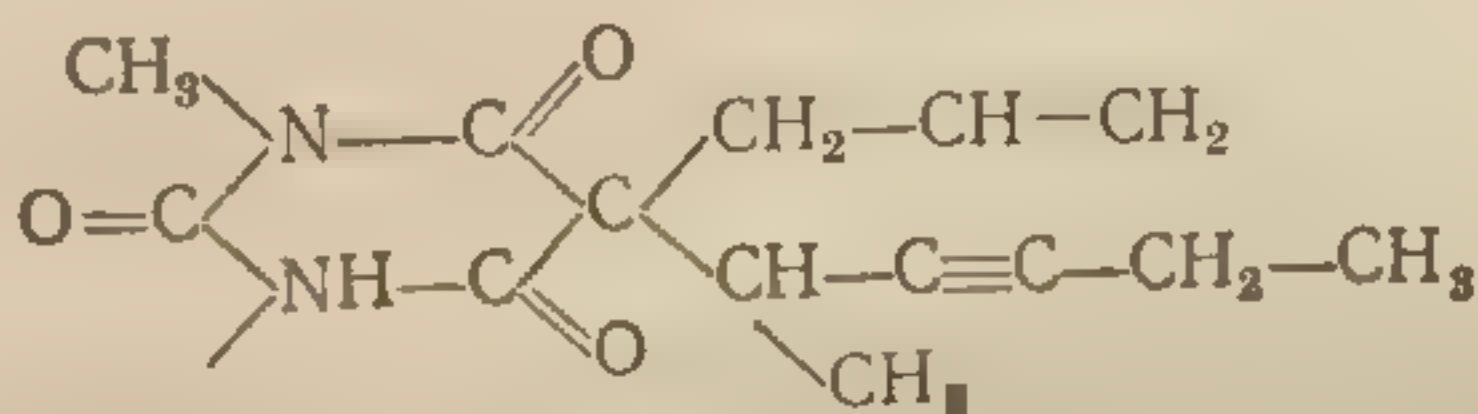


Секабарбитал

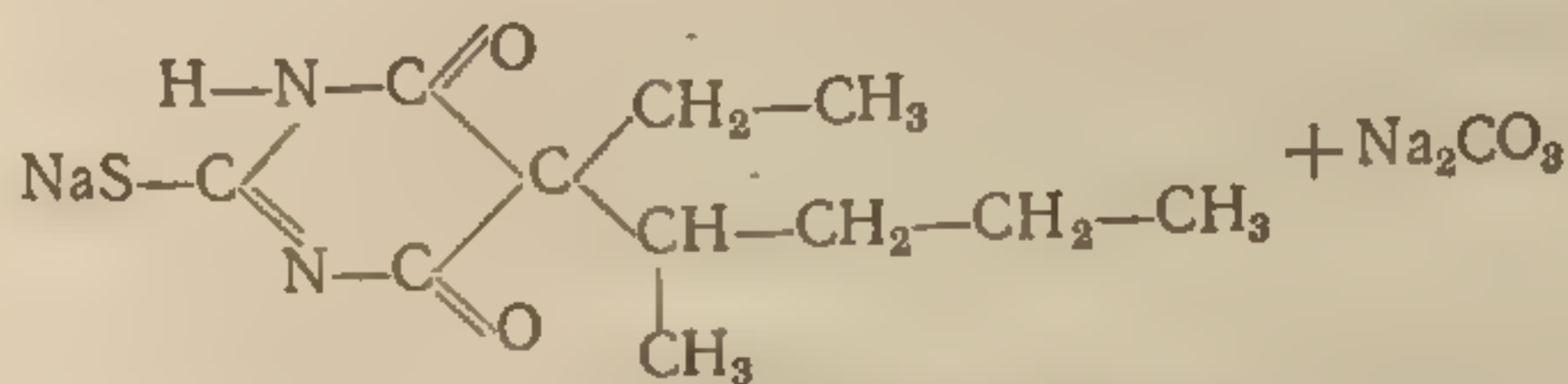
3. Барбитураты кратковременного действия:



Гексенал



Метогекситал



Тиопентал

+ Na₂CO₃

Для внутривенного глубокого хирургического наркоза пригодны лишь барбитураты кратковременного действия в виде натриевых солей. Барбитураты длительного действия для наркоза вовсе не пригодны и применяются в качестве снотворных.

Барбитураты средней продолжительности действия могут применяться и как снотворные, и внутривенно в виде натриевых солей в качестве наркотических. Но, применяя их в качестве наркотических, пользуются дозами, вызывающими только неполный наркоз. В таких дозах применение барбитуратов этой группы безопасно. Достигнутое при помощи барбитуратов средней продолжительности действия состояние неполного наркоза служит основой (базис) для быстрого углубления наркотического

состояния при помощи ингаляционных наркотических средств. При этом требуется относительно небольшое количество последних и вместе с тем обеспечивается возможность управления наркозом. Такой метод применения нелетучих наркотических средств носит название основного, или базисного, наркоза.

Все перечисленные производные барбитуровой кислоты характеризуются рядом общих для них физико-химических свойств. Все они являются слабыми кислотами и представляют собой кристаллические порошки, почти нерастворимые в воде. С основаниями они образуют хорошо растворимые соли; растворы этих солей отличаются сильно щелочной реакцией.

При приеме внутрь в качестве снотворных средств можно применять как растворимые натриевые соли производных барбитуровой кислоты, так и сами эти производные, которые превращаются в растворимые соли в щелочной среде кишечника. Для внутривенного введения применяются только хорошо растворимые натриевые соли.

Применение барбитуратов для внутривенного наркоза

В настоящее время в качестве наркотических веществ для внутривенного полного наркоза применяются лишь барбитураты кратковременного действия, как тиопентал и гексенал.

Особо широкое применение как средство для кратковременного внутривенного наркоза приобрел тиопентал (тиопентал-натрий). Его судьба в организме и течение вызываемого им наркоза подвергалась тщательному изучению. Тиопентал-натрий, как и натриевые соли других барбитуратов, хорошо растворим в воде. Растворы его имеют щелочную реакцию и рН их равен 7,4. Поэтому при рН крови половина его переходит в неионизированную форму, находясь в мелкодисперсном состоянии, вещество хорошо растворимо в липоидах и быстро проникает из крови в мозг. При внутривенной инъекции наркотическая доза тиопентала, минуя первые периоды, быстро вызывает наркоз, достигающий глубокого третьего периода. Начало наркотического состояния не сопровождается субъективно неприятными явлениями. Этот глубокий наркоз непродолжителен и длится менее 15—25 мин после прекращения введения тиопентала.

Ранее предполагали, что малая продолжительность наркоза, вызываемого кратковременно действующими барбитуратами, объясняется их малой стойкостью в организме. Они, действительно, в отличие от длительно действующих барбитуратов, как барбитал и фенобарбитал, распадаются в организме, но распад наркотических доз происходит не в течение минут, а в течение часов и никак не может быть причиной малой продолжительности их действия. Исследования судьбы тиопентала и других

кратковременно действующих барбитуратов показали, что, введенные в вену, они быстро переходят в ткань мозга.

Как известно, через мозг, сердце, печень, почки благодаря чрезвычайно обильному их кровоснабжению протекает около 70 % всей циркулирующей крови. Вследствие этого в капилляры мозга поступает значительно больше введенного в вену вещества, чем в другие ткани. Введенные в кровь тиопентал и другие барбитураты, кратковременно действуя уже через 30 с после их введения в вену, поступают в ткань мозга и благодаря своей липоидорастворимости быстро достигают в нем концентрации, достаточной для наркотического действия.

В это время другие ткани, меньше снабжаемые кровью, еще далеки от насыщения наркотическим веществом. Насыщение тиобарбитуратом ткани мышц и кожи происходит через 15—30 мин после его введения в вену, а в жировой клетчатке — лишь через несколько часов. В течение этого времени происходит переход тиобарбитурата из крови в эти ткани и понижается его концентрация в крови, куда по градиенту переходит он из ткани мозга. Таким образом, после прекращения введения в вену происходит переход тиопентала из мозга в другие ткани, и уже через 30 мин его концентрация в мозге падает на 90 %. Благодаря этому перераспределению тиопенталовый наркоз прекращается через 15—20 мин, хотя лишь ничтожная часть введенного вещества инактивируется к этому времени вследствие распада.

Для получения при помощи тиопентала и гексенала глубокого и вместе с тем безопасного для жизни наркоза необходимо вводить их в виде раствора должной концентрации, в достаточных дозах и с определенной скоростью. При слишком медленном введении этих веществ не создается должной концентрации наркотического вещества в крови, омывающей центральную нервную систему, и не достигается глубокий наркоз; чрезмерно же быстрое введение тиопентала и гексенала может вызвать остановку дыхания и падение кровяного давления из-за слишком высокой концентрации наркотических веществ в крови и действия их на центры продолговатого мозга. При подобных осложнениях показано внутривенное введение средств, являющихся антагонистами наркотических веществ и возбуждающих центры продолговатого мозга (бемеGRID, коразол, этимизол). Остановка дыхательных движений требует также проведения искусственного дыхания. Последнее наиболее эффективно с помощью аппаратуры, позволяющей вводить в легкие карбоген, т. е. смесь кислорода (93—95 %) с углекислотой (7—5 %).

Применяя нелетучие наркотические вещества, в частности барбитураты, для наркоза, следует помнить, что мы не имеем возможности управлять его глубиной и выводом вещества в случае передозировки, т. е. такой наркоз является практически неуправляемым.

Положительными качествами внутривенного наркоза кратковременно действующими барбитуратами являются быстрое начало без неприятных ощущений, отсутствие саливации, быстрое пробуждение при применении небольших доз и отсутствие осложнений в послеанестезионный период. К возможным осложнениям во время наркоза относится нарушение дыхания, в частности спазм дыхательных мышц, гортани и бронхов.

Как тяжелые осложнения барбитуратного наркоза описаны случаи острой порфирии, иногда смертельные. У субъектов, в семье которых наблюдались случаи перемежающейся порфирии, применение барбитуратового наркоза абсолютно противопоказано.

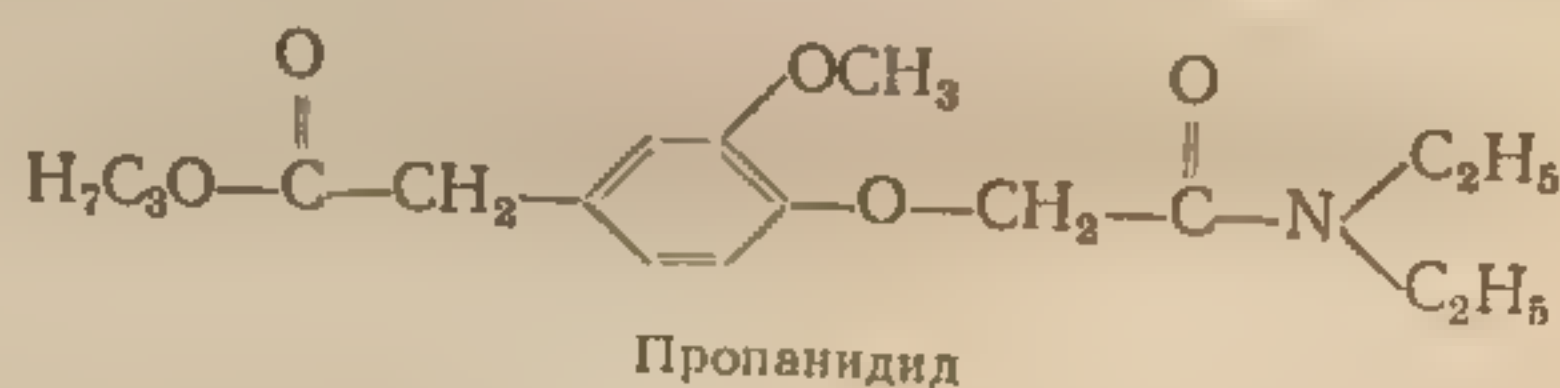
Относительным недостатком барбитуратового наркоза является сравнительно малая анальгезия, что побуждает применять его со слабыми ингаляционными наркотическими веществами, например с закисью азота.

При пробуждении из гексеналового наркоза нередко наблюдаются явления двигательного возбуждения. Тиопентал подобных явлений не вызывает. Кроме того, тиопентал более полно расслабляет скелетную мускулатуру. Однако тиопентал в большей степени, чем гексенал, угнетает центры продолговатого мозга.

Небарбитураты, применяемые для внутривенного наркоза

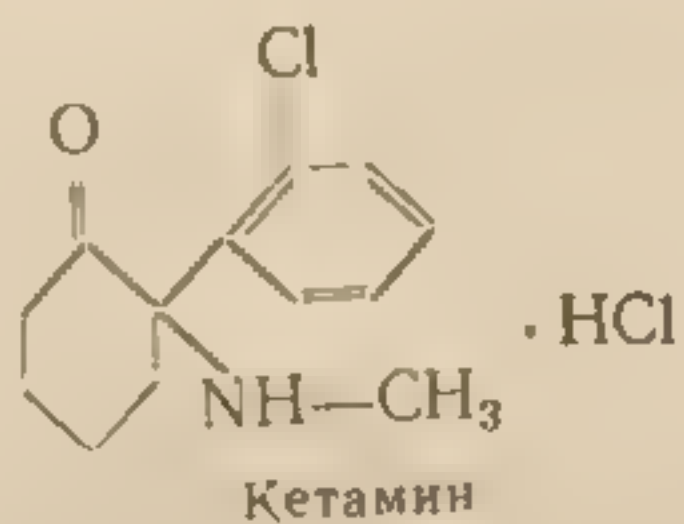
За последние годы велись поиски наркотических средств, которые могли бы заменить кратко действующие барбитураты для внутривенного наркоза. Главные к ним требования — кратковременность действия и безопасность наркоза. Вместе с тем необходимо, чтобы у подобных веществ была достаточная растворимость в воде, дающая возможность внутривенного введения в водных растворах, а с другой стороны — и липоидорастворимость, свойственная наркотическим средствам.

Наиболее широкое применение из числа небарбитуратов для внутривенного наркоза приобрел пропанидид.



Это маслянистая нерастворимая в воде жидкость. Для образования смешивающегося с водой раствора пропанидид растворяют в поверхностно-активном веществе, которым служит полиоксиэтилированное касторовое масло («Кремофор Е»). Пропанидид относится к быстро и ультракратковременно действующим наркотическим веществам.

В дозе от 5 до 10 мг на 1 кг массы тела больного в 5 % растворе он вызывает наркоз через 30 с после внутривенного введения (время, требующееся для прохождения крови от локтевой вены до мозга). Пациенты прекращают считать уже через 10—12 с после введения вещества. Хирургический наркоз длится 3—4 мин, и минуты три спустя возвращается сознание. Быстрота наступления наркоза объясняется большой липоидорастворимостью пропанидида, кратковременность действия — быстрым его гидролизом под влиянием эстераз на малоактивные пропиловый спирт и кислоту. Благодаря быстрому разложению пропанидид не накапливается в организме и поэтому может для получения более длительного эффекта применяться повторно. Пропанидид усиливает миорелаксантное действие дитилина. К возможным неблагоприятным явлениям относятся падение кровяного давления, вызываемое выходом гистамина из депо, тахикардия и учащение дыхания вследствие возбуждения рецепторов каротидных клубочков с последующим апноэ, а также встречающееся иногда раздражение вены. Наибольшее применение пропанидид находит для самых кратковременных операций и для «введения» в наркоз. К этой же группе наркотических средств относится кетамин.

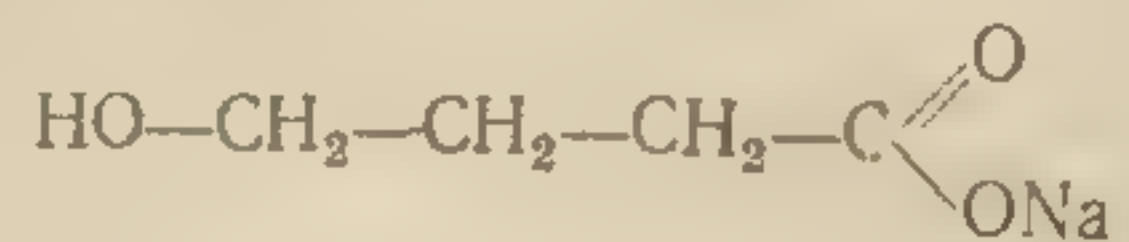


При введении 1 % раствора кетамина в дозе 2 мг/кг внутривенно наркоз наступает через 1—2 мин и длится около 15 мин, а при введении 6—8 мг/кг внутримышечно наркоз наступает через 6—8 мин и длится минут 30.

Основными положительными особенностями кетамина являются быстрое наступление наркоза и глубокая анальгезия. Она не вызывается, как у обычных наркотических средств, блокированием центральных синапсов, передающих афферентные импульсы. Импульсы продолжают поступать в высшие отделы центральной нервной системы, но не достигают ассоциативных областей, ведающих восприятием боли. Глубокого наркоза при этом не наступает, мышечный тонус и рефлексы сохраняются, почему подобное действие называется диссоциативной анальгезией. Кетамин особенно показан при кратковременных вмешательствах, не требующих полной мышечной релаксации. В последнем периоде у многих наблюдаются бредовые состояния и галлюцинации. У детей таких явлений не наблюдалось. Во время наркоза происходит повышение кровяного давления и учащение ритма сердечных сокращений, что объясняют повышением симпатического тонуса и выходом катехоламинов

в кровь. Разложение и инактивация кетаминa происходят путем деметилирования аминогруппы. С мочой выделяется лишь незначительная часть кетаминa.

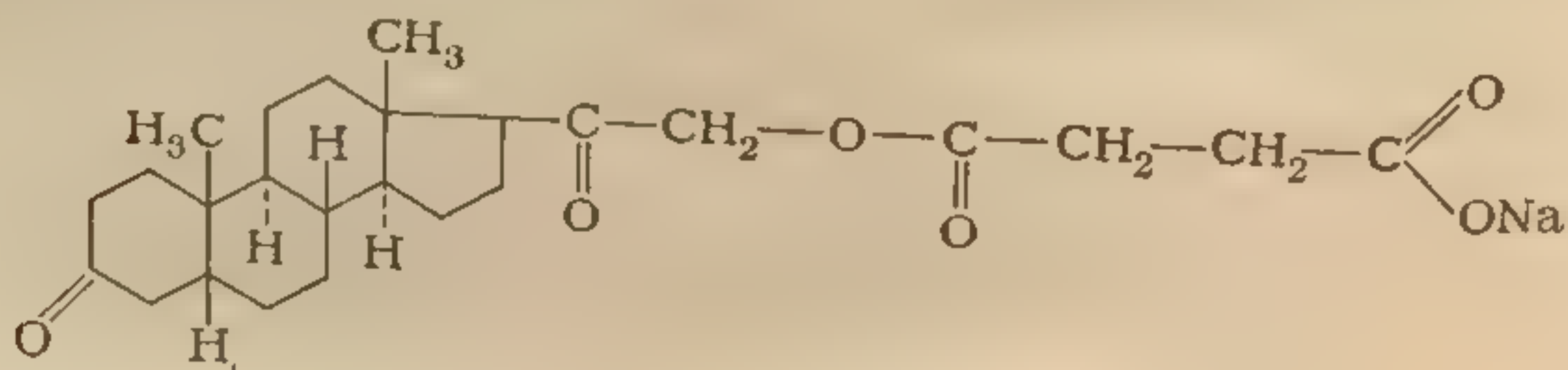
Как наркотическое средство применяется натрия оксибутират (натриевая соль гамма-оксимасляной кислоты).



Натрия оксибутират

γ-Оксимасляная кислота предложена французским клиницистом и экспериментатором Лабори в расчете на ее агонистическое действие с γ-аминомасляной кислотой, которая является медиатором тормозящих импульсов в некоторых центральных синапсах. Такой физиологический характер действия обеспечивает малую токсичность и большую широту и позволяет применять оксибутират для внутривенного наркоза (100—150 мг/кг). Оксибутиратный наркоз малоуправляем вследствие медленного наступления и большой продолжительности (2—4 ч). Оксибутират наиболее показан в качестве основного наркотического средства в комбинации с летучими наркотиками.

Для внутривенного наркоза применяются также вещества стероидной структуры. Наркотическое действие стероидов было открыто Селье в 1941 г., когда он изучал токсическое действие стероидных гормонов и наблюдал обратимый наркоз при внутривенном введении крысам больших доз половых гормонов. Испытание им различных стероидов показало, что наркотическое действие последних не связано с их гормональной активностью. Практическое использование наблюдений Селье было сделано лишь много лет спустя (1954), когда был предложен для внутривенного наркоза преднион (синоним — виадрил), наиболее активный из испытанных Селье стероидов, полученный как натриевая соль моносукцината.

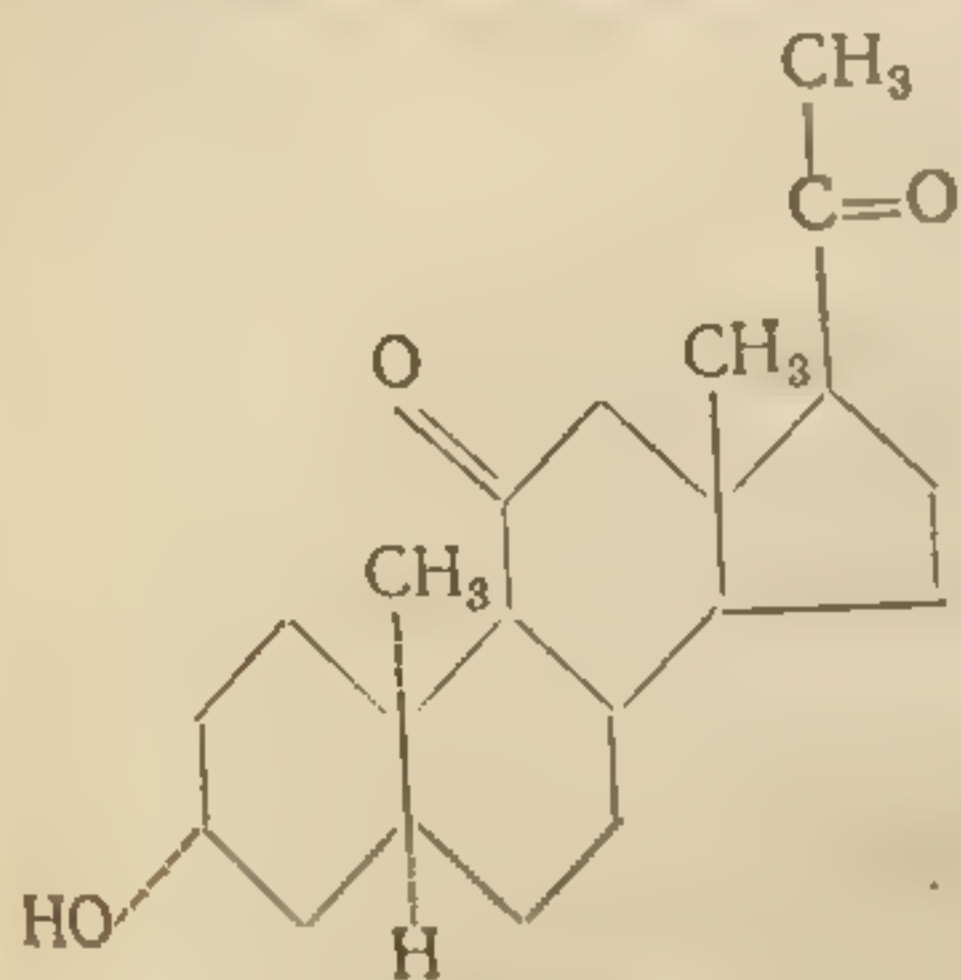


Преднион (виадрил)

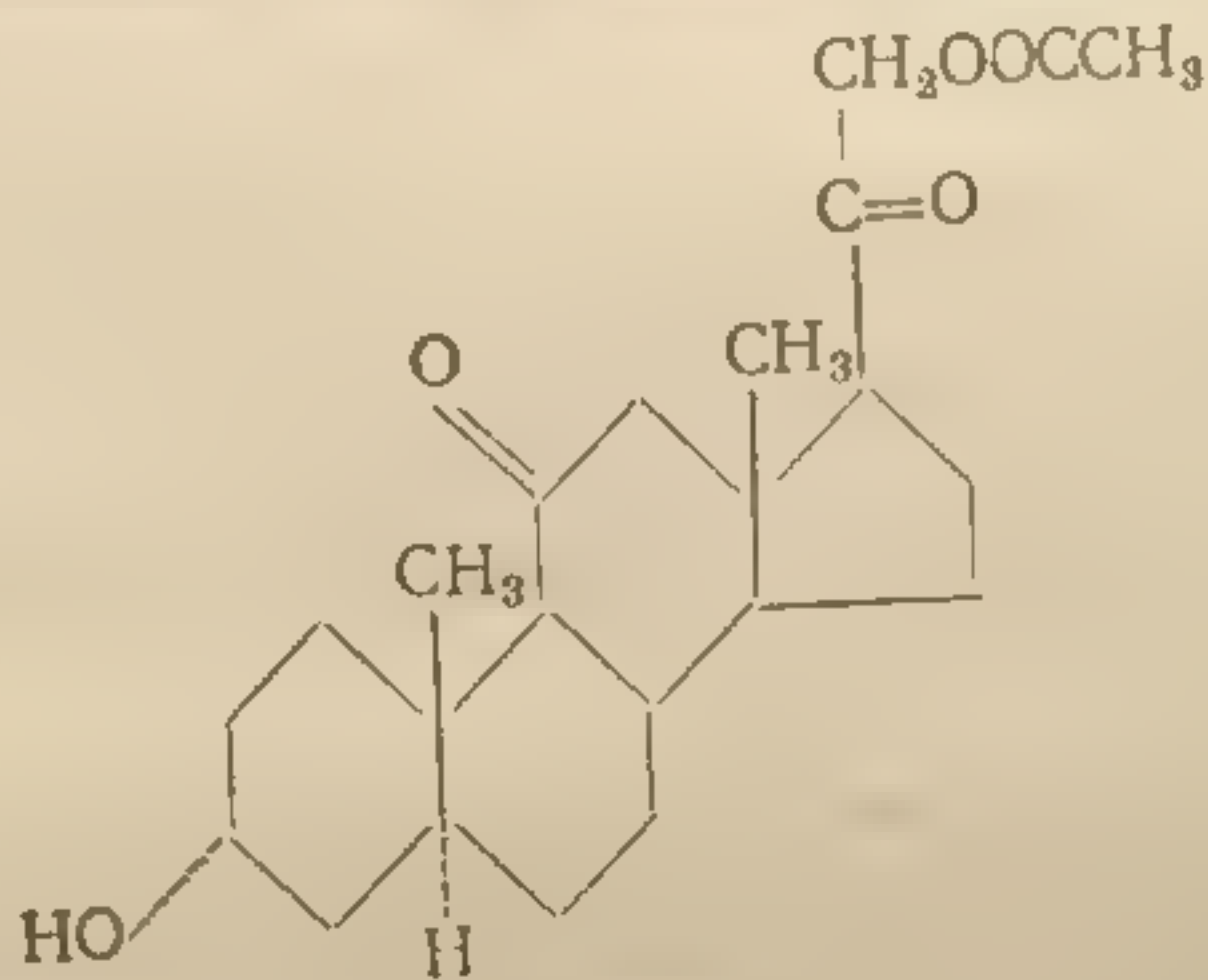
Положительной чертой наркоза, вызванного преднионом, так же как и другими стероидами, являются мягкое начало без возбуждения, хорошая мышечная релаксация и сравнительно быстрое пробуждение. После внутривенного введения 15—20 мг/кг в 5 % растворе наркотическое состояние наступает через 3—5 мин, полная глубина достигается через 10 мин и продолжа-

ется 30—40 мин. Пробуждение без неприятного ощущения. Наиболее тяжелым осложнением является раздражающее действие на стенку вен, вызывающее боль, а иногда флебиты и тромбозы. Во избежание раздражающего действия рекомендуется преднион применять в растворе глюкозы и с предварительным введением новокаина.

Раздражающее действие предниона побуждает искать другие стероиды, обладающие наркотическим свойством и лишённые побочного действия. Изучение химического строения и фармакологической активности многих стероидов позволило предложить два соединения: альфаксалон и его ацетоксипроизводное альфадолон. Они нерастворимы в воде и применяются в растворе детергента «кремофора Е», который способен, смешиваясь с водой, находиться в ней в дисперсном состоянии. В таком виде раствор нашел клиническое применение за рубежом. Согласно имеющимся сообщениям, этот препарат превосходит преднион по силе и скорости наступления внутривенного наркоза.



Альфаксалон



Альфадолон

Важно подчеркнуть, что стероидные наркотические вещества в отличие от других наркотических веществ близки по строению и по физико-химическим свойствам к стероидным гормонам, т. е. к естественным биологически активным веществам. Этим, возможно, объясняются их малая токсичность и «мягкость» действия.

Известный советский фармаколог Н. В. Лазарев еще до применения стероидов в качестве наркотических средств высказывал предположение, что подобно наркотическим веществам они оказывают некоторое угнетающее действие на центральную нервную систему, участвуя таким образом в регуляции ее тонуса.

Применение нелетучих наркотических средств в качестве снотворных

Нелетучие наркотические вещества, в особенности твердые, в небольших дозах применяются в качестве снотворных при бессоннице. Сон, по И. П. Павлову, — разлитое торможение коры

головного мозга, распространяющееся на нижележащие его отделы. Некоторые зарубежные авторы в механизме сна придают решающее значение глубоким структурам головного мозга.

Следует думать, что сон, имеющий суточную периодику, отражает общую закономерность всего живого: периоды повышенной активности, сменяющиеся периодами спада или даже прекращения активности, во время которых происходит восстановление энергетических запасов, затраченных в период наивысшей активности.

Лишение сна в течение многих суток (10—12 сут) вызывает неврастенические симптомы, а более длительное — даже нарушение психики. Ритмическая сменность периодов различной активности центральной нервной системы проявляется не только в виде смены сна и бодрствования в течение одних суток, но и в течение ночного сна. Согласно современным данным, сон имеет несколько периодов. Глубокий сон начинается с так называемого ортодоксального сна, во время которого на электроэнцефалограмме наблюдаются медленные волны. Этот период многие называют сном с медленными волнами. У человека он длится 80—90 мин, после чего сменяется периодом менее глубокого сна — так называемым парадоксальным сном. Последний отличается десинхронизацией электрокортикограммы с преобладанием частых волн. Очень характерны для парадоксального сна частые ритмические движения глазных яблок, благодаря чему этот период иногда называют сном с частым движением глаз. Мышечный тонус в этом периоде несколько повышен. «Парадоксальный сон» у человека длится около 15—20 мин, после чего идет вновь ортодоксальный сон с последующим периодом парадоксального сна. Таким образом, за 8 ч ночного сна сменяются 5 ортодоксальных и 5 парадоксальных периодов. Парадоксальный период отличается яркими сновидениями. При изучении действия снотворных средств в настоящее время особое значение придается их влиянию на длительность сменяющих друг друга периодов. Так, оказалось, что снотворные дозы барбитуратов и ноксирона (глутатимида) укорачивают периоды парадоксального сна, причем увеличивается относительная продолжительность ортодоксальных периодов. Однако снотворные дозы хлоралгидрата такого действия на парадоксальную стадию сна не оказывают.

В качестве снотворных применяются вещества, вызывающие слабое угнетение головного мозга, понижая его возбудимость. Это понижение возбудимости способствует засыпанию, так как наступлению сна препятствуют всякие раздражения. При засыпании принимаются все меры для возможно большего устранения какого раздражителя: разговоры, шум, свет. Принимая снотворное, способное уменьшить возбудимость головного мозга, мы как бы заслоняем его центры «фармакологической» ширмой. Характерной чертой наркотических средств является подавление

реакции на внешние раздражения; уже малые их дозы вызывают некоторое понижение возбудимости, что позволяет применять их как снотворные средства.

Для снотворного действия достаточны самые небольшие степени понижения возбудимости центров головного мозга, но продолжительность действия должна быть достаточной для обеспечения спокойного ночного сна. Такое слабое, но длительное действие дают твердые наркотические вещества или малолетучие жидкости. Принятые внутрь, они медленно всасываются и, медленно выделяясь почками, достаточно долго находятся в организме. Хотя в качестве снотворных применяют малые дозы веществ, обладающих наркотическим действием, сон нельзя считать слабым наркозом, так как во сне, как естественном, так и наступающем при действии снотворных, сохраняются движения, рефлексы и ощущение боли. Сон, наступивший после приема снотворного, очень сходен с естественным сном, но отличается большей глубиной, т. е. требует сильного раздражения для пробуждения.

Нельзя считать, что снотворные средства абсолютно безвредны. При ежедневном применении снотворного даже в небольших дозах возможны неблагоприятные последствия. Снотворные длительного действия, не выделяясь полностью в течение ночи, вызывают на следующий день понижение умственной работоспособности, сонливость и чувство разбитости. При повторных приемах они дают явления кумуляции. Длительное ежедневное, даже слабое, угнетение головного мозга вряд ли может обойтись без всякого вреда. Повторный длительный прием снотворных даже сравнительно кратковременного действия может вызвать привыкание. Предлагая новые, созданные химиками снотворные средства, фармацевтические фирмы нередко рекламируют как совершенно безвредные в отличие от ранее применявшихся, однако до сих пор абсолютно безвредных снотворных средств найдено не было.

Общей чертой действия снотворных веществ различных классов является вызываемое ими в действующих дозах понижение возбудимости центров головного мозга. Согласно современным представлениям, общее угнетающее действие снотворных на мозг зависит главным образом от угнетения восходящей части ретикулярной формации, передающей импульсы возбуждения вышележащим отделам головного мозга. Однако по силе действия снотворных на разные отделы головного мозга между отдельными классами снотворных имеются некоторые различия. Еще в начале текущего столетия известный австрийский фармаколог Е. Ріск делил снотворные, судя по их антидиуретическому действию, на корковые и стволовые. К первым он относил хлоралгидрат и уретан, ко вторым — барбитураты. Это деление нашло некоторое подтверждение в дальнейших исследованиях. Барбитураты уже в малых дозах угнетают функцию гипоталамических образований, регулирующих деятельность центров

вегетативной нервной системы. Они понижают температуру тела и угнетают рефлекторную секрецию кишечного сока. У хлоралгидрата, паральдегида и уретана подобное действие выражено значительно слабее. Преимущественное влияние барбитуратов на вегетативные гипоталамические центры проявляется в способности этих средств препятствовать развитию дистрофических поражений, возникающих при нанесении чрезвычайных раздражений на рефлексогенные зоны или непосредственно на гипоталамус. Предварительное введение барбитуратов в дозе, вызывающей боковое положение, предупреждает возникновение подобных поражений, в то время как хлоралгидрат и уретан в соответствующих дозах оказываются неэффективными [Аничков С. В. и др., 1974].

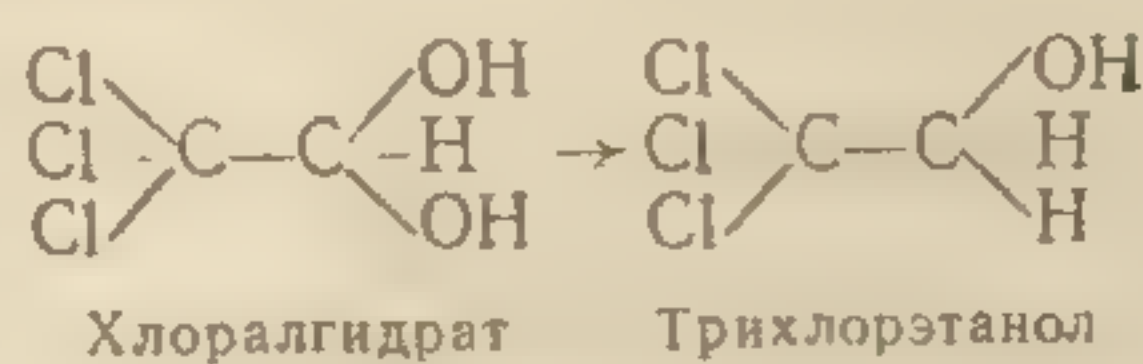
Среди снотворных средств производные барбитуровой кислоты — барбитураты — занимают видное место. Первым производным барбитуровой кислоты, примененным в качестве снотворного средства, был барбитал (прежнее название — веронал), который относится к барбитуратам длительного действия.

По длительности и силе действия к барбиталу близок фенобарбитал (люминал). Существенной его особенностью является наличие противосудорожных свойств. В настоящее время как снотворные барбитал и фенобарбитал уступили место барбитуратам средней продолжительности действия, к которым относятся барбамил, этаминал, циклобарбитал и секабарбитал. При приеме этих снотворных внутрь сон наступает быстро и длится 6—8 ч, т. е. время, достаточное для их разложения в организме, и на следующий день человек бодр и работоспособен. Еще быстрее инактивируется в организме и поэтому еще более кратковременно действует как снотворное гексобарбитал. Он оказывает снотворное действие через 15 мин после приема внутрь снотворной дозы, и это действие продолжается в течение 3—4 ч.

Как снотворное средство гексобарбитал прописывается преимущественно больным, у которых нарушено засыпание. Гексобарбитал разрушается главным образом в печени, и потому при заболевании печени действие его может удлиняться.

К снотворным средствам относятся некоторые соединения алифатического ряда. Первым снотворным средством, примененным на практике, был хлоралгидрат, синтезированный Либихом в 1832 г. и предложенный Либрейхом в 1869 г. как снотворное средство. Основываясь на том, что хлоралгидрат под влиянием оснований разлагается с выделением хлороформа, Либрейх предполагал, что такая же реакция будет иметь место в щелочной среде организма и постепенно, но длительно выделяющиеся небольшие количества хлороформа будут оказывать слабое наркотическое, т. е. снотворное, действие. Гипотеза Либрейха не оправдалась: хлороформ при приеме хлоралгидрата ни в крови, ни в выдыхаемом воздухе не обнаружился. Однако, как и предполагал Либрейх, хлоралгидрат оказался надежным снотворным

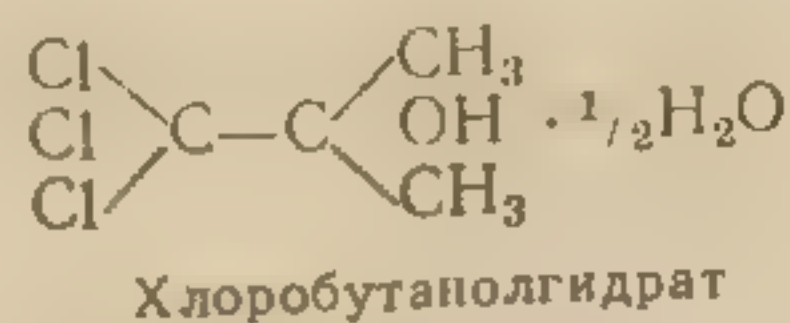
средством, и его применение было началом введения в медицинскую практику снотворных средств, которых насчитывают сейчас сотни. В настоящее время установлено, что снотворный эффект вызывает не сам хлоралгидрат, а продукт его восстановления — трихлорэтанол.



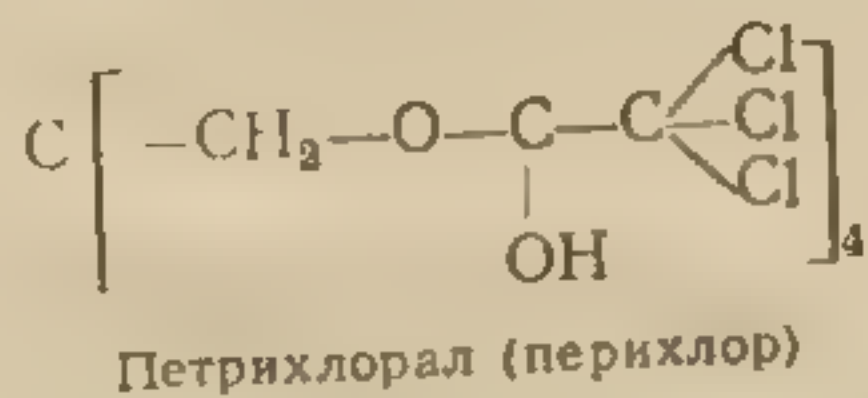
Трихлорэтанол превращается в гликуронамид и трихлоруксусную кислоту, не обладающие снотворным эффектом. Трихлорэтанол в дозе 1—2 г находит применение в комбинации с летучими наркотическими средствами для базисного наркоза.

Однократные терапевтические дозы хлоралгидрата не вызывают угнетения дыхания и сердечно-сосудистой системы. Токсические же дозы (несколько граммов) сопровождаются угнетением сердечной деятельности и дыхания. При длительном применении терапевтических доз они могут оказать токсическое действие на сердечную мышцу.

Хлоробутанолгидрат (хлорэтон) применяется как снотворное и противорвотное средство. На слизистую оболочку оказывает анестезирующее действие. Прибавляется к фармацевтическим препаратам как консервирующее и бактериостатическое средство. Снотворное его действие короче, чем у хлоралгидрата.

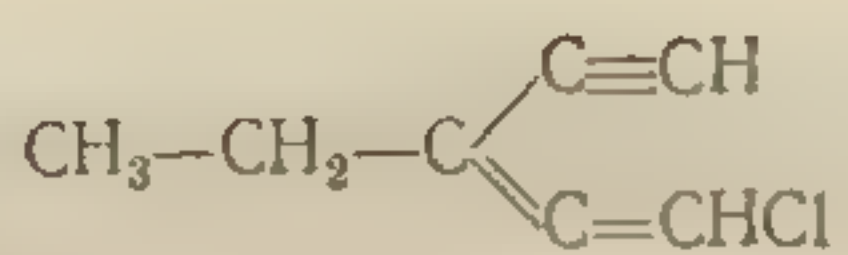


Кроме хлоралгидрата и хлорэтона, в США применяются в качестве снотворных некоторые другие производные углеводов жирного ряда, содержащие хлор и близкие к хлоралгидрату по действию.

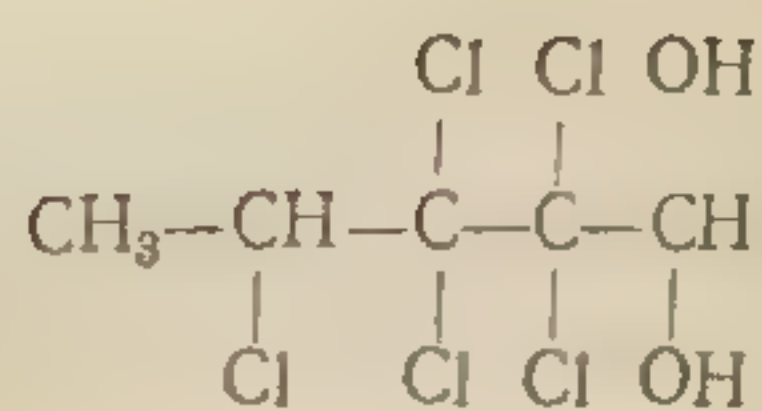


Считают, что в желудке петрихлорал постепенно превращается в хлоралгидрат. Он обладает большей, по сравнению с хлоралгидратом, широтой действия.

Снотворное действие этилхлорвинила и бутилхлоралгидрата короче, чем у хлоралгидрата. Они применяются как снотворные и как успокаивающие.

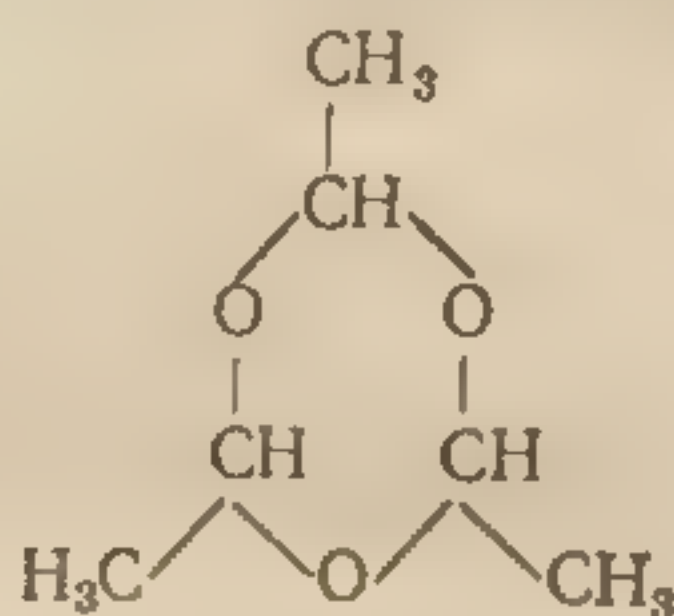


Этилхлорвинил (плацидил)



Бутилхлоралгидрат

Снотворным действием обладают некоторые производные жирного ряда, не содержащие хлора. В свое время широко применялся как снотворное — паральдегид, являющийся полимером уксусного альдегида.



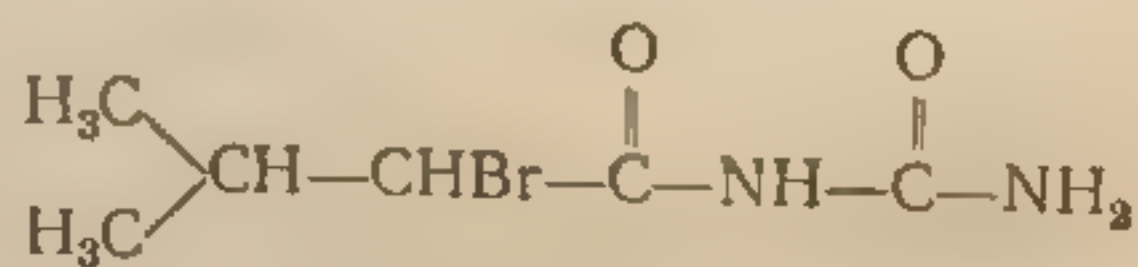
Паральдегид

Паральдегид — жидкость с неприятным резким запахом, хорошо всасывается слизистыми. Действие его наступает быстро. В организме он окисляется, и частично выделяется с выдыхаемым воздухом.

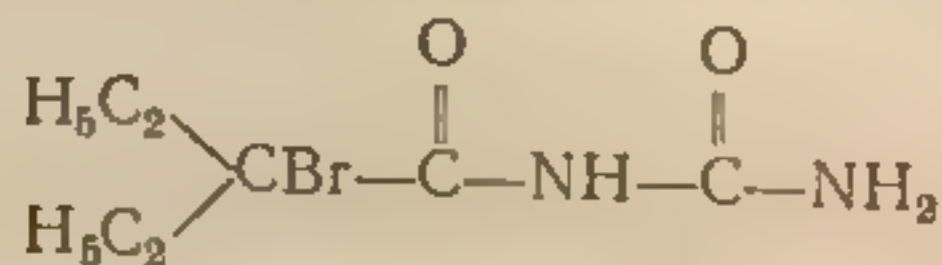
Снотворное действие продолжается 6—8 ч. На глубокие структуры мозга оказывает лишь слабое действие. Кумуляции не дает, неблагоприятного действия на сердце и дыхание не оказывает.

Неприятный запах паральдегида, выдыхаемого легкими, сохраняется на следующий день после приема, что является главным препятствием для его применения.

Среди снотворных имеются уже давно применяемые моноуреиды: бромизовал (бромурал) и карбромал (адалин).



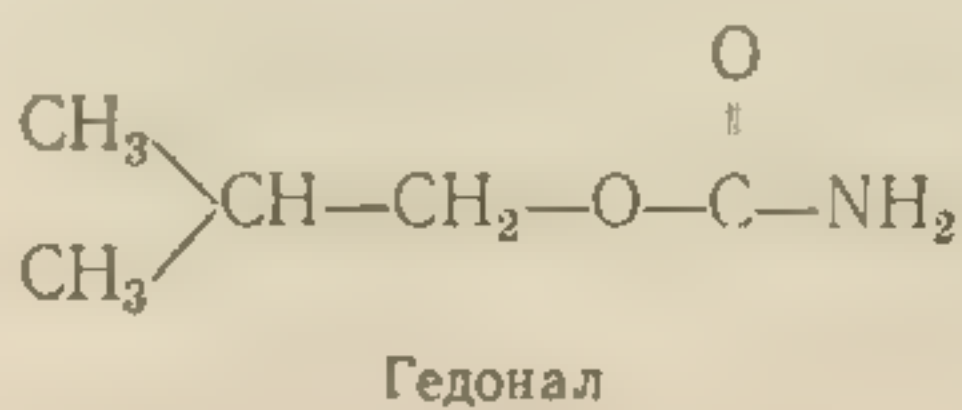
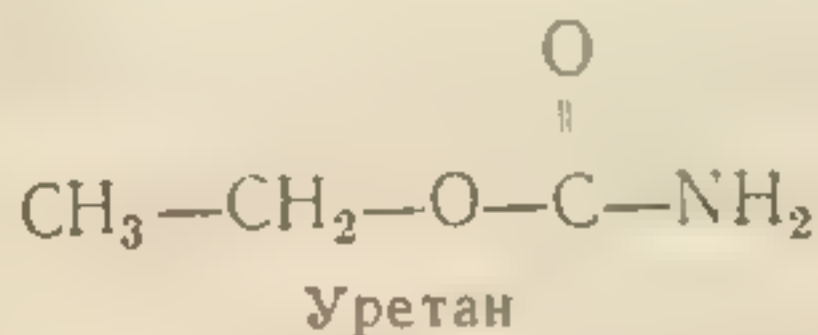
Бромизовал



Карбромал

Слабые, но малотоксичные снотворные средства применяются также как успокаивающие.

В прежнее время широко применялись в качестве снотворных эстеры карбаминной кислоты — уретан и гедонал.

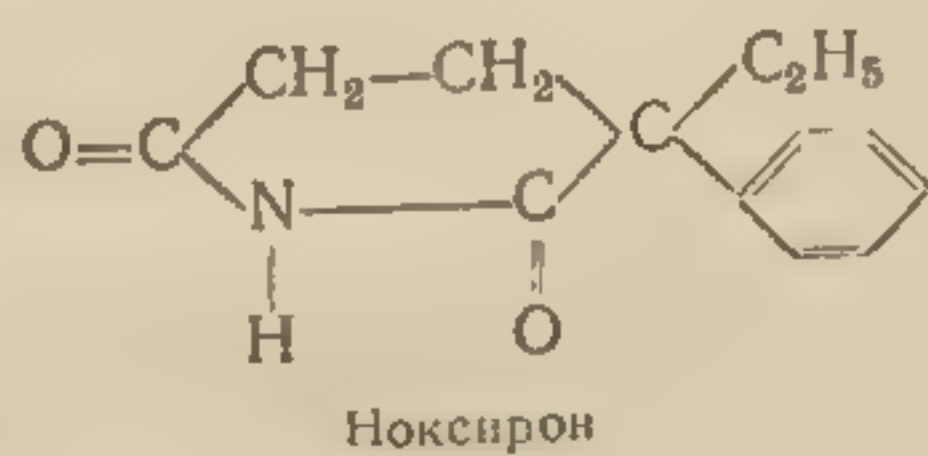
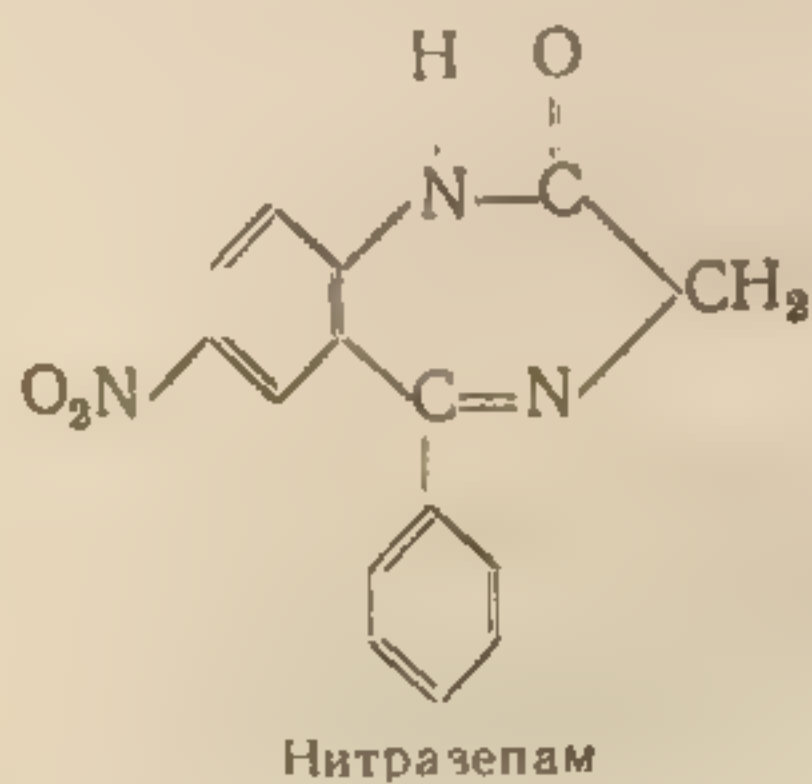


В настоящее время уретан часто применяется в экспериментах. Введенный внутривенно, он вызывает наркоз, мало угнетая сосудодвигательные центры. Уретан действует на костный мозг, вызывая лейкопению, почему иногда применяется при лейкозах. Гедонал представляет исторический интерес, так как был первым снотворным, примененным по предложению проф. Н. П. Кравкова для внутривенного базисного наркоза.

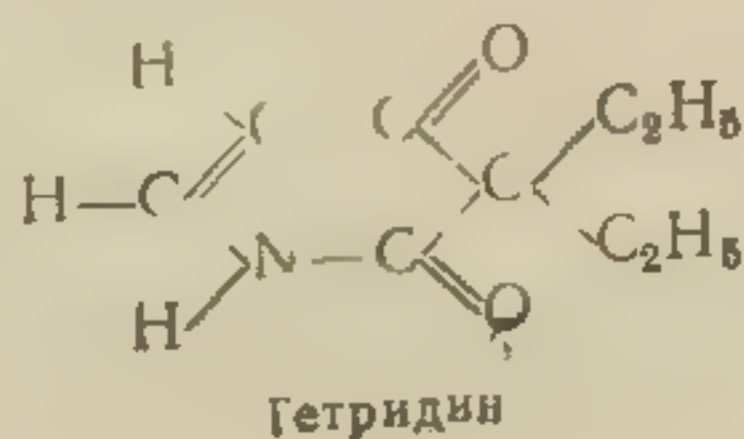
Среди снотворных, широко применяемых в настоящее время, имеются производные бензодиазеина, пиридина и пиперидина.

Нитразепам (синоним — эуноктин) по строению близок к транквилизаторам — производным бензодиазеина и может, как и они, применяться в качестве успокаивающего средства, но в дозах 0,005 и 0,01 г вызывает снотворный эффект, наступающий через 20—30 мин и длящийся 6—8 ч.

Ноксирон (глутатимид) применяется как успокаивающее средство в дневное время по 125 мг и как снотворное на ночь по 250—500 мг на прием. Малотоксичен как при однократном, так и при длительном повторном введении. На следующий день после снотворной дозы не оставляет последствий.



Производное пиридина — тетридин — успокаивающее и снотворное средство (0,2—0,4 г на прием). Токсичность малая, продолжительность сна — 5—6 ч.



Подытоживая описанные снотворные средства, надо подчеркнуть, что они относятся к химически очень различным соединениям, из чего можно заключить, что, как и для веществ класса наркотических, фармакологический эффект связан не с определенным химическим строением, а с физико-химическими свойствами и что в основе снотворного эффекта, как и наркоза, лежит физико-химический процесс. Однако действие различных снотворных веществ на центральную нервную систему имеет качественные различия.

Как сказано выше, барбитураты в дозах, вызывающих равный снотворный эффект, оказывали более выраженное действие на глубокие структуры мозга (ретикулярная формация и гипоталамус), чем хлоралгидрат. Имеется различие в действии барбитурата и хлоралгидрата на относительную длительность различных периодов сна. Можно думать, что периодические чередования ортодоксальных и парадоксальных периодов сна зависят от ритмического чередования периодов покоя и возбуждения глубоких структур мозга, на которые барбитурат оказывает более сильное угнетающее действие, чем другие снотворные. Вероятно, подобное действие связано не с физико-химическими свойствами молекул, а с определенной химической структурой барбитуратов и сходных с ними по действию снотворных (например, ноксирона) и, следовательно, объясняется не физико-химическими, а иными процессами.

ПРЕПАРАТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ И СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ

Эфир для наркоза (*Aether pro narcosi*). Легковоспламеняющаяся взрывоопасная жидкость. Выпускается во флаконах по 100 и 150 мл.

Хлороформ для наркоза (*Chloroformium pro narcosi*). Жидкость, невоспламеняется и невзрывоопасна. Выпускается во флаконах по 50 мл.

Хлорэтил (*Aethylii chloridum*). Легковоспламеняющаяся взрывоопасная жидкость. Выпускается в запаянных ампулах или специальных флаконах по 30 мл.

Фторотан (*Phthorothanum*). Жидкость. Выпускается во флаконах по 50 мл.

Метоксифлуран (*Methoxyfluranum*). Жидкость, выпускается во флаконах из темного стекла по 100 мл.

Закись азота (*Nitrogenium oxydulatum*). Газ, тяжелее воздуха. Хранится под давлением в стальных баллонах. Смеси с эфиром взрывоопасны.

Циклопропан (*Cyclopropanum*). Бесцветный горючий газ. Выпускается в стальных баллонах, содержащих 1—2 л жидкого циклопропана.

Барбитал (*Barbitalum*), синоним — веронал. Белый слабогорьковатый кристаллический порошок. Плохо растворим в во-

де, хорошо — в спирте и щелочах. Снотворные дозы для взрослых — 0,25—0,5 г за 45 мин — 1 ч до сна. Высшие дозы: разовая — 0,5 г, суточная — 1 г. Медленно выделяется из организма, и потому во избежание накопления и неблагоприятных явлений после 4 дней следует делать перерыв в 2—3 дня.

Барбитал-натрий (Barbitalum-natrium), синоним — мегинал. Натриевая соль барбитала. Белый, хорошо растворимый в воде кристаллический порошок горького вкуса.

Снотворные дозы — 0,3—0,75 г за полчаса до сна. Высшие дозы: разовая — 0,5 г, суточная — 1 г.

Под кожу как снотворное вводят по 5 мл 10 % раствора с добавлением новокаина.

Фенобарбитал (Phenobarbitalum), синоним — люминал. Белый кристаллический порошок, слабгорького вкуса, плохо растворимый в воде. Как снотворное принимается внутрь по 0,1—0,2 г за 1 ч до сна. Высшие дозы: разовая — 0,2 г, суточная — 0,5 г.

При лечении эпилепсии фенобарбитал применяется у взрослых начиная с 0,05 г 2 раза в день, с постепенным повышением дозы до 0,6 г в сутки.

Длительное применение вызывает сонливость и потерю работоспособности. Прекращая прием, следует постепенно понижать дозу.

Барбамил (Barbamylum), синоним — амитал-натрий. Легко растворимый в воде порошок. Снотворная доза — 0,1—0,2 г. Сон наступает быстро и продолжается 6—8 ч. При необходимости срочного действия вводят внутримышечно 5—10 мл 5 % раствора или внутривенно 5—8 мл 5—10 % раствора медленно (не более 1 мл в 1 мин).

Этаминал-натрий (Aethaminalum-natrium), синонимы — нембутал, пентобарбитал. Горький, легко растворимый в воде белый порошок. При хранении и кипячении разлагается. Быстро разлагается в организме. Как снотворное назначается внутрь по 0,1—0,2 г за полчаса до сна. Высшие дозы: разовая — 0,3 г, суточная — 0,6 г.

Циклобарбитал (Cyclobarbitalum), синоним — фанодорм. Белый, очень мало растворимый в воде порошок. По силе и продолжительности действия близок к барбамилу, занимая среднее положение между ним и гексобарбиталом.

Как снотворное назначается внутрь за полчаса до сна по 0,1—0,2 г. Сон продолжается 5—7 ч.

Гексобарбитал (Hexobarbitalum). Трудно растворимый в воде белый порошок. Снотворная доза — 0,25—0,5 г. Сон наступает через 15—30 мин и длится 3—4 ч.

Хлоралгидрат (Chlorali hydras). Легко растворимый кристаллический порошок с характерным запахом. Обладает местным раздражающим действием. Как снотворное применяется

внутри и в клизмах в разбавленном виде и с обволакивающими по 0,5—1 г на прием.

Сон наступает через 15—20 мин, продолжительность — 6—8 ч. Высшие дозы: разовая — 2 г, суточная — 6 г. Однократные терапевтические дозы не оказывают угнетения дыхания или сердечно-сосудистой системы; токсические дозы (несколько граммов) вызывают угнетение сердечной деятельности и дыхания. При длительном применении терапевтической дозы препарат может оказать токсическое действие на сердечную мышцу.

Хлоробутанолгидрат (Chlorobutanoli hydras), синоним — хлорэтон. Бесцветные кристаллы с запахом, напоминающим камфору. В воде малорастворим. По снотворному действию близок к хлоралгидрату. В фармацевтической промышленности применяется как консервант.

Бромизовал (Bromisovalum), синоним — бромурал. Мало растворимый в воде белый порошок. Обладает умеренным снотворным действием. Однократная доза — 0,6—0,75 г за полчаса до сна. Высшие дозы: разовая — 1 г, суточная — 2 г.

Карбромал (Carbromalum), синоним — адалин. Белый порошок, мало растворимый в воде. Обладает умеренным снотворным действием в дозах 0,5—0,75 г на прием за 1 ч до сна. Высшие дозы: разовая — 1 г, суточная — 2 г.

Нитразепам (Nitrazepam), синоним — эуноктин. По химическому строению близок к транквилизаторам, производным диазепина, но обладает, наряду с транквилизирующим, и снотворным эффектом. Снотворная доза — 0,005—0,01 г за 20—40 мин до сна. Продолжительность сна — 6—8 ч.

Ноксирон (Noxugonum), синоним — глутатимид. Производное пиперидина. Обладает успокаивающим, а в более высоких дозах — снотворным действием. Снотворная доза — 0,25—0,5 г за полчаса до сна. Сон длится 5—7 ч.

Тетридин (Tetridinum). Производное пиридина. Белый кристаллический порошок, мало растворимый в воде. Снотворная доза — 0,2—0,3 г. Сон наступает через 20—30 мин, длится 5—7 ч. Высшие дозы: разовая — 0,5 г, суточная — 1,5 г.

АЛИФАТИЧЕСКИЕ АЛКОГОЛИ

Этиловый алкоголь



По своей химической структуре и фармакологическим свойствам он относится к наркотическим веществам жирного ряда, но имеет характерные особенности. При приеме внутрь спирта или крепких спиртных напитков наблюдаются разнообразные рефлексы вследствие раздражения слизистых оболочек рта, зева и желудка; слюноотделение, возбуждение дыхания, изменения ритма работы сердца. В высоких концентрациях (40 %

и выше) спирт вызывает рефлекторное отделение слизи слизистой оболочкой желудка. Под влиянием спиртных напитков, содержащих малые концентрации алкоголя (4—7 %), наблюдается повышение отделения желудочного сока, бедного пепсином и богатого соляной кислотой. Предполагается, что это зависит от освобождения гистамина из ткани.

Алкоголь быстро всасывается слизистой желудка и особенно кишечника. При резорбтивном действии влияние алкоголя распространяется на центральную нервную систему в той же последовательности, как и при действии других наркотических средств.

Вследствие воздействия алкоголя на кору головного мозга наступают явления опьянения с характерным алкогольным «возбуждением». Сотрудниками И. П. Павлова с помощью метода условных рефлексов было показано, что алкогольное возбуждение не является следствием усиления возбудительного процесса, а возникает из-за ослабления процесса торможения, в результате которого процессы возбуждения начинают преобладать над тормозными процессами. Так как при этом истинного усиления процесса возбуждения нет, то работоспособность человека в состоянии алкогольного возбуждения не только не повышается, но, наоборот, оказывается с самого начала пониженной, что зависит в первую очередь от угнетения восходящей части ретикулярной формации, обеспечивающей нормальный тонус коры головного мозга.

Субъективное ощущение повышения умственной и мышечной работоспособности под влиянием небольших доз алкоголя не подтверждается объективными исследованиями.

Для действия алкоголя характерно, что вызываемое им «возбуждение» в отличие от «периода возбуждения», возникающего под влиянием большинства других наркотических веществ жирного ряда, протекает при полном или частично сохраненном сознании. При более глубоком опьянении угнетающее действие алкоголя распространяется и на возбудительные процессы в коре; появляется сонливость, сознание становится спутанным и, наконец, вовсе утрачивается.

Спинной и продолговатый мозг значительно менее чувствительны к алкоголю, чем кора и подкорковые области головного мозга. Спинномозговые рефлексы понижаются лишь при глубоком опьянении. Функции продолговатого мозга в начальных стадиях опьянения страдают мало. Угнетающему действию алкоголя подвергаются лишь те элементы сосудодвигательного центра, которые ведают кожными сосудами. Вследствие этого при приеме алкоголя кожа краснеет и появляется ощущение тепла, которое не сопровождается повышением температуры тела. Наоборот, теплоотдача под влиянием алкоголя увеличивается, и при глубоком опьянении вследствие нарушения теплорегуляции это повышение теплоотдачи недостаточно компенси-

руется увеличением теплопродукции. Поэтому как «согревающее» средство алкоголь можно применять только тогда, когда миновала опасность переохлаждения, т. е. не во время пребывания на морозе или в других условиях, создавших возможность общего охлаждения, а после возвращения в теплое помещение.

В больших отравляющих дозах алкоголь вызывает угнетение как спинного, так и продолговатого мозга. Алкоголь обладает очень малой «наркотической широтой», и в дозах, вызывающих угнетение функций спинного мозга и исчезновение рефлексов, он подавляет также деятельность дыхательного центра. Эта особенность, а также длительный сильно выраженный период возбуждения делают алкоголь практически непригодным для наркоза.

Алкоголь в организме подвергается окислению, сгорая до воды и углекислоты. С выдыхаемым воздухом, мочой и экскрементами выделяется не более 10 % введенного алкоголя.

Освобождающаяся при окислении алкоголя энергия (при сгорании 1 г спирта выделяется 29,7 Дж, или 7,1 кал) используется организмом; за счет сгорания алкоголя экономятся пищевые вещества и сберегаются от распада белки тканей (исследования А. А. Лихачева и П. П. Авророва на кафедре общей патологии проф. В. В. Пашутина).

Как хорошо всасывающееся вещество, не требующее для своего усвоения воздействия пищеварительных ферментов, алкоголь в виде виноградных вин или иных напитков иногда используется как питательное средство у слабых, истощенных и особенно у лихорадящих больных. Однако пищевое значение алкоголя весьма ограничено. Он сгорает в организме, но не служит строительным материалом. Его сгорание, независимо от энергетических потребностей организма, происходит с постоянной скоростью (приблизительно 10 мл безводного алкоголя в час у взрослого здорового человека). В качестве лечебного питательного средства алкоголь поэтому значительно уступает глюкозе и в настоящее время применяется мало. В выдыхаемом воздухе концентрация алкоголя равна приблизительно 0,05 % концентрации его в крови, что используется при судебно-медицинской экспертизе.

В норме, без введения извне, в крови может находиться до 0,004 % (1 ммоль/л) алкоголя. Концентрация от 0,02 до 0,2 % (5—50 ммоль/л) вызывает опьянение различной степени в зависимости от индивидуальной чувствительности организма, его состояния в данный момент и типа нервной деятельности. Концентрация алкоголя в крови 0,4 % (100 ммоль/л) может вызвать опасное для жизни коматозное состояние. Концентрация, близкая к 0,7 % (160 ммоль/л), вызывает остановку дыхания. Смерть наступает от паралича дыхательных и других центров продолговатого мозга. По сравнению с центральной нервной

системой остальные органы и ткани значительно менее чувствительны к угнетающему действию алкоголя.

Прямое угнетающее действие алкоголя на функции сердца проявляется лишь от концентрации, намного превосходящей смертельную концентрацию в крови.

При остром отравлении в отличие от хронического функция почек мало нарушается. Алкоголь вызывает диуретический эффект, который связывают с угнетением секреции антидиуретического гормона задней доли гипофиза. Секреция АКТГ, наоборот, увеличивается, что ведет к повышению в крови уровня оксикортикостероидов.

Лечение острого отравления алкоголем состоит в промывании желудка и применении средств, возбуждающих центральную нервную систему. Тяжелые явления наблюдаются при хроническом отравлении алкоголем. Наряду с психическими расстройствами (так называемая «белая горячка»), при алкоголизме наблюдаются также поражения внутренних органов (дегенерация печени, миокарда, почек и пр.). Эти тяжелые поражения внутренних органов объясняются прямым хроническим воздействием на них токсическими концентрациями алкоголя, а также нарушением обмена веществ и авитаминозом, которые являются результатом хронического гастроэнтерита и беспорядочного питания.

При хроническом отравлении алкоголем возникают толерантность и пристрастие к нему, а концентрация в крови может достигнуть 50 ммоль/л (0,2 %) без явлений опьянения, что вдвое превышает концентрацию его в крови у людей в состоянии опьянения, не привыкших к алкоголю. При прекращении употребления алкоголя у людей, привыкших к нему, наступает явление абстиненции, которое выражается в обострении неврологических симптомов. Первой их стадией считается дрожание, иногда переходящее в судорожный приступ, затем к ним присоединяются галлюцинации — «белая горячка» с образами малых размеров (больные «ловят» на стене «чертиков») или, наоборот, с видениями огромной величины («допить до белых слонов»).

Явления тяжелой абстиненции длятся недели 2—3, после чего, если больной не погибает при явлениях коллапса, психические расстройства продолжаются 3—4 нед.

Алкоголизм — тяжелое социальное зло, в большей или меньшей степени присущее всем развитым странам. По подсчетам американского психиатра Яффе (Ньюйоркский психиатрический институт), Соединенным Штатам алкоголизм наносит более 15 миллиардов долларов убытка ежегодно, учитывая пониженную продуктивность работы, преступления, заболевания и смертность.

Трудно подсчитать в денежном выражении вред, причиняемый алкоголизмом обществу в экономическом, культурном, морально-этическом и идейно-воспитательном отношении.

Лечение хронических отравлений, наряду с общими мерами, направленными на восстановление вызванных алкоголем нарушений функций организма, заключается в борьбе с пристрастием к нему, которое образуется в результате длительного употребления спиртных напитков.

Можно помочь избавиться от пристрастия к алкоголю путем образования отрицательных условных рефлексов на основе приема спиртных напитков. Этого удастся достигнуть, повторно сочетая прием алкогольного напитка с введением рвотного средства, например апоморфина. На том же принципе основано применение тетурама — особого препарата, применяемого для борьбы с пристрастием к алкоголю. Тетурам (тетраэтилтиурамидисульфид) связывает альдегидоксидазу — фермент, катализирующий окисление уксусного альдегида, который образуется в организме из алкоголя. Прием алкоголя вслед за тетурамом вызывает накопление в организме уксусного альдегида и симптомы отравления им, проявляющиеся расширением сосудов, сердцебиением и тошнотой. Появление этих очень неприятных симптомов ведет к образованию отрицательных условных рефлексов на алкоголь. Применение тетурама требует осторожности, так как при совместном введении в организм относительно больших доз тетурама и алкоголя явления отравления уксусным альдегидом могут принять опасный для жизни характер.

Тетурам (Tetugamum), синонимы — антабус, дисульфирам. Нерастворимый в воде порошок. Выпускается таблетками по 0,1, 0,15 и 0,25 г. Принимается под наблюдением врача.

Этиловый спирт широко применяется местно для дезинфекции кожи. В виде растирания или компрессов спирт умеренно раздражает кожу и вызывает рефлексы, восстанавливающие нормальное кровенаполнение ближайших и отдаленных органов. Важное значение имеют возникающие при раздражении кожи рефлексы, стимулирующие трофику органов, получающих иннервацию от того же сегмента нервной системы. Впрыскивание в ткани крепкого алкоголя вызывает денатурацию тканевых белков. Это используют для того, чтобы вызвать дегенерацию нервных стволов при тяжелых невралгиях.

Спирт этиловый (Spiritus aethylicus). Легковоспламеняющаяся жидкость, смешивающаяся в любых соотношениях с водой, эфиром и хлороформом. Путем смешения спирта с водой получают его растворы различных концентраций. Из них официнальны: спирт этиловый 95 %, 90 %, 70 % и 40 %.

Другие алкоголи

Изоамиловый спирт. При изготовлении спиртных напитков путем брожения в них, кроме этилового алкоголя, образуются также высшие алкоголи, носящие общее название сивушных масел. Среди них первое место занимает изоамиловый спирт.

Высшие одноатомные спирты (пропиловые, бутиловые, амиловые) обладают по сравнению с этиловым спиртом большей наркотической силой и большей токсичностью, причем та и другая возрастают с увеличением в молекуле числа углеродных атомов. Примесь сивушных масел к спиртным напиткам сообщает им токсические свойства. Сивушные масла медленнее, чем этиловый спирт, окисляются в организме и вызывают тяжелые явления «похмелья».

Метиловый спирт (древесный спирт) CH_3OH — бесцветная жидкость спиртового запаха. В медицине вследствие большой ядовитости не применяется. Непосредственное наркотическое действие соответственно меньшему числу углеродных атомов у метилового спирта выражено слабее, чем у этилового.

В организме из метилового спирта образуются формальдегид и муравьиная кислота, чем, очевидно, объясняется его позднее и длительное токсическое действие. Метиловый спирт вызывает длящееся несколько дней угнетение центральной нервной системы с угрожающим жизни параличом продолговатого мозга. Для отравлений метиловым спиртом характерны невриты зрительного нерва, нередко оканчивающиеся полной слепотой. 50 мл метилового спирта могут вызвать смертельное отравление. При повторном приеме метилового спирта наблюдаются явления кумуляции.

Из многоатомных спиртов в медицине применяется **глицерин** (Glucerinum) $\text{C}_3\text{H}_5(\text{OH})_3$. Прозрачная жидкость, смешивается с водой и спиртом в любых соотношениях.

Его применяют наружно как смягчающее кожу средство. Глицерин применяется также в качестве основы для приготовления мазей и растворов. В смеси с водой, вазелином, спиртом и ланолином применяется при заболеваниях кожи и слизистых оболочек.

Этиленгликоль $\text{C}_2\text{H}_4(\text{OH})_2$. Двухатомный спирт. Входит в состав некоторых технических жидкостей («антифриз» и др.) и может служить источником случайных бытовых отравлений и может служить источником случайных бытовых отравлений при приеме внутрь вместо этилового спирта. Вызывает длительное опасное для жизни угнетение центральной нервной системы и поражение почек. Ядовитость этиленгликоля, по-видимому, связана с превращением его в щавелевую кислоту.

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

Основным показанием к применению противосудорожных средств служит эпилепсия. По характеру припадков эпилепсия делится на ряд видов, из которых главные: 1) эпилепсия с «большими припадками» (grand mal); 2) эпилепсия с «малыми припадками» (petit mal); 3) психомоторная форма эпилепсии.

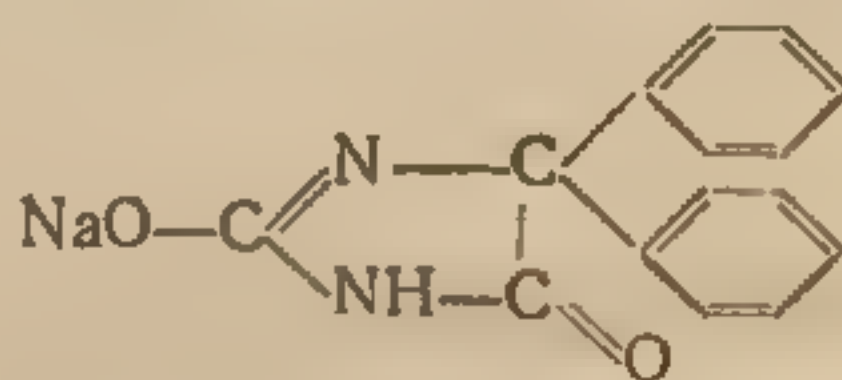
Различные противосудорожные средства оказывают преимущественное влияние на определенные виды эпилепсии. Первым

лекарственным средством, уменьшающим частоту и силу эпилептических припадков, были ионы брома в виде бромистых солей — бромистого натрия и др. Соли брома были введены в практику как противоэпилептические средства в 50-х годах прошлого века в расчете на их антиафродизитическое действие, так как предполагалось, что онанизм является одной из причин эпилепсии. Это обоснование было иллюзорным, но оказалось, что соли брома обладают некоторым противоэпилептическим действием и до 1912 г. были единственным такого рода средством.

В 1912 г. было обнаружено противосудорожное действие фенобарбитала, синтезированного и применявшегося наряду с другими барбитуратами в качестве снотворного. Наблюдения за больными показали, что фенобарбитал (люминал) в отличие от барбитуратов, не имеющих при 5-м углероде ароматического кольца, наряду со снотворными свойствами обладает противосудорожным действием, которое проявляется уже в дозах, дающих малый снотворный эффект и еще очень далеких от наркотического действия. Однако фенобарбитал и близкие к нему фенолсодержащие барбитураты в противосудорожных дозах все же оказывают некоторое общеугнетающее действие на центральную нервную систему и потому понижают умственную работоспособность.

Большим шагом вперед в изыскании противосудорожных средств был синтез дифенина.

Дифенин был синтезирован (как близкое по строению к барбитуратам соединение) в расчете на снотворный эффект. Это предположение не оправдалось, снотворный эффект у дифенина совсем незначительный, но зато в опытах на животных у него



Дифенин (дифенилгидантоин)

было обнаружено противосудорожное действие, что привело к успешному применению дифенина при эпилепсии. Таким образом, дифенин был первым противосудорожным средством, введенным в практику лечения эпилепсии не благодаря случайным клиническим наблюдениям, а в результате экспериментов на животных.

В настоящее время дифенин является наиболее широко применяемым противоэпилептическим средством, особенно эффективным для предотвращения «больших припадков».

Противосудорожные средства, применяемые в практике, достаточно подробно изучались как в эксперименте, так и в клинике, причем выяснены особенности их действия, возможные

побочные эффекты и вероятный механизм действия. Наиболее подробному изучению был подвергнут дифенин как противосудорожное средство, имеющее широкое применение.

Электрофизиологический анализ показал, что противосудорожное действие дифенина объясняется главным образом его способностью препятствовать распространению возбуждения в головном мозге, а не подавлением первичного очага. Точный механизм этого действия до сих пор не установлен. Дифенин не обладает снотворным и наркотическим действием, однако тормозит передачу импульсов через некоторые центральные синапсы и прерывает центральные звенья некоторых рефлексов. Так, И. С. Заводская (1951) показала, что дифенин угнетает рефлекс, возбуждающие кишечную секрецию и рефлекторную задержку мочеотделения, т. е. рефлекс, осуществляемые через гипоталамические центры. Однако это не лежит в основе противосудорожного действия дифенина, так как таким же действием обладают барбитал и другие барбитураты, лишенные противосудорожных свойств. Также не имеет отношения к противосудорожному эффекту свойственная дифенину и барбитуратам способность угнетать передачу импульсов через ганглионарные синапсы (И. С. Заводская). Дифенин угнетает некоторые подкорковые центры, контролирующие вестибулярные рефлекс, и потому оказывает благоприятное действие при синдромах Меньера.

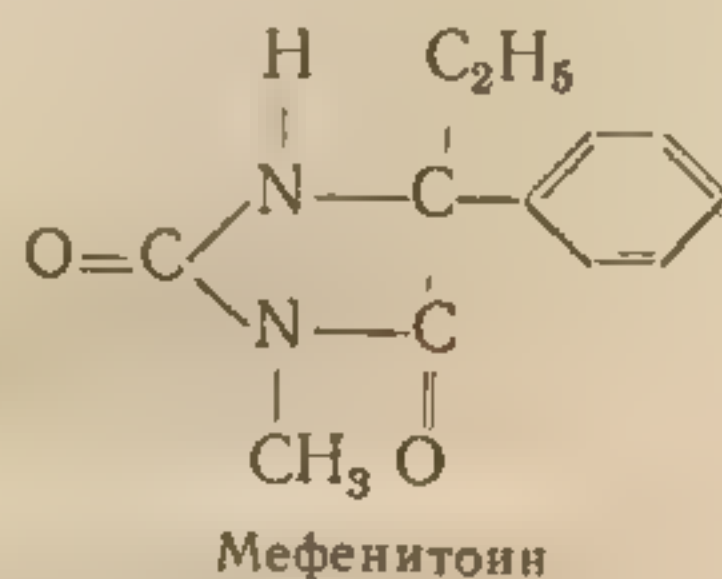
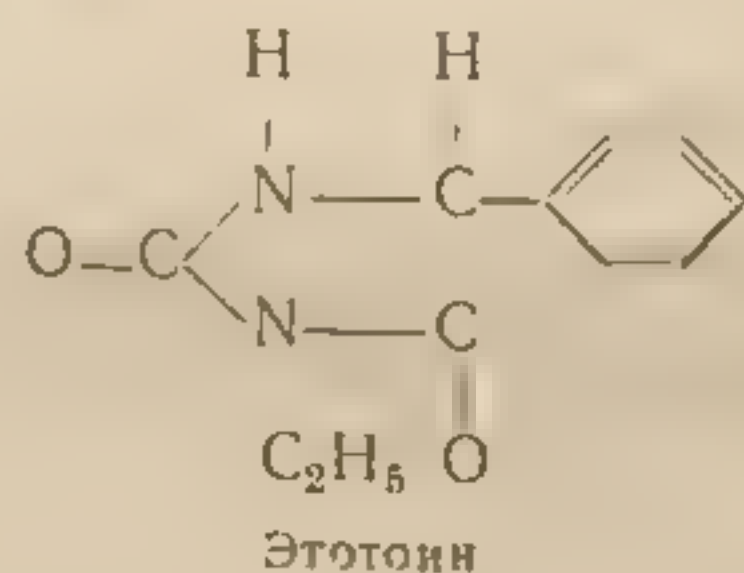
Можно думать, что противосудорожное действие дифенина связано с его способностью тормозить распространение импульсов, возникающих при возбуждении двигательной области коры, по пирамидальным путям. Возможно, что в противосудорожном действии дифенина и близких к нему веществ играет роль угнетение так называемого посттетанического потенцирования. Под этим термином понимают облегчение синаптической передачи, наблюдающееся вслед за повторным частым пресинаптическим раздражением. Доказано, что дифенин устраняет посттетаническое потенцирование и, вероятно, благодаря этому препятствует распространению чрезмерного возбуждения по головному мозгу. Биохимические исследования показали, что дифенин влияет на обмен ионов натрия в ткани мозга, понижая их внутриклеточную концентрацию, благодаря чему понижаются мембранный потенциал и возбудимость нейронов. Дифенин особенно эффективно предупреждает судороги, вызываемые электрораздражением головного мозга, и оказывает более слабое предупреждающее действие на судороги, вызываемые химическими судорожными агентами, как, например, коразолом.

Можно думать, что в первом случае преимущественное значение имеет распространение возбуждения по головному мозгу, а во втором должен быть подавлен нервный очаг возбуждения. Замечено, что противосудорожные средства, преимущественно эффективные при судорогах, возникающих в ответ на

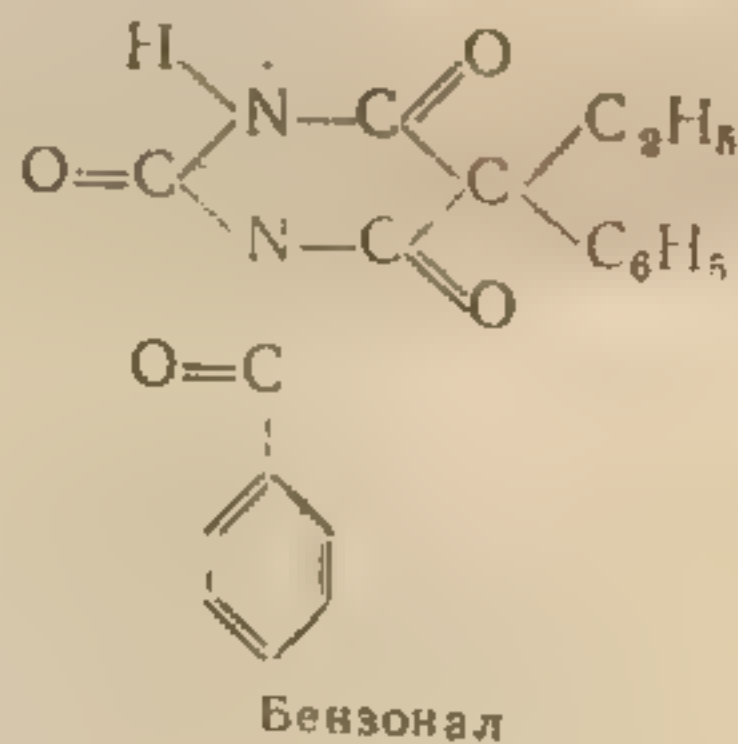
электризацию головного мозга, оказывают, как и дифенин, наиболее благоприятный лечебный эффект при больших эпилептических припадках, в то время как средства, преимущественно защищающие от коразоловых судорог, оказываются более эффективными при «малых припадках».

Дифенин — сравнительно малотоксичное средство. Наиболее частым осложнением при его применении, особенно у детей и молодых людей, является гиперплазия десен, которая объясняется повышением митотической активности клеток слизистой. Стоматологи используют это действие дифенина для ускорения процесса заживления при операциях на деснах. Интенсивно выраженная дифениновая гиперплазия десен, хотя и не опасная для здоровья, иногда требует оперативного вмешательства. Как побочные явления при применении дифенина отмечены также тремор, нистагм и атаксия.

Кроме дифенина при больших эпилептических припадках применяются и другие производные гидантоина — этотон и мифенитон. Подобно дифенину в экспериментах на животных они преимущественно предупреждают судороги, вызванные электризацией головного мозга. Больших преимуществ перед дифенином они не имеют.



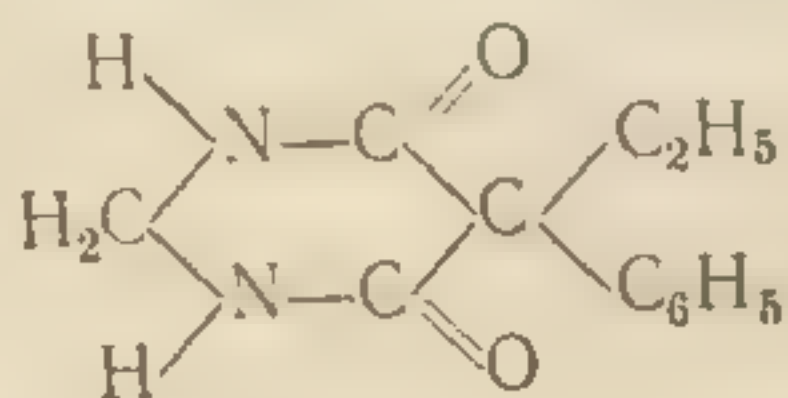
В качестве средства, предупреждающего «большие» эпилептические припадки, одно из первых мест продолжает занимать фенобарбитал, главным отрицательным свойством которого является наличие общего угнетающего влияния на умственную деятельность и снотворный эффект. Среди современного арсенала противосудорожных средств имеются другие барбитураты. Из них наибольшее применение нашел бензонал.



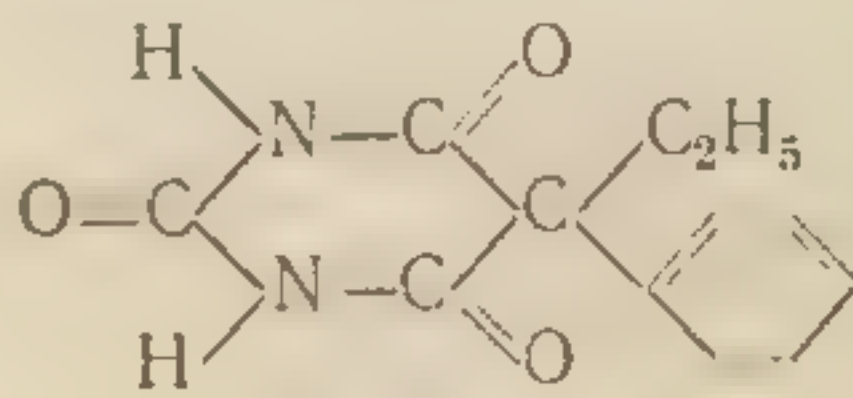
Бензонал является бензойным эстером фенобарбитала, но отличается от последнего тем, что он практически лишен сно-

творного действия. По противосудорожному эффекту близок к фенобарбиталу

Гексамидин (примидон) имеет сходство по химическому строению с фенобарбиталом. Он относится к дезоксибарбитуратам и отличается от фенобарбитала наличием атома водорода вместо кислорода при 2-м атоме углерода.



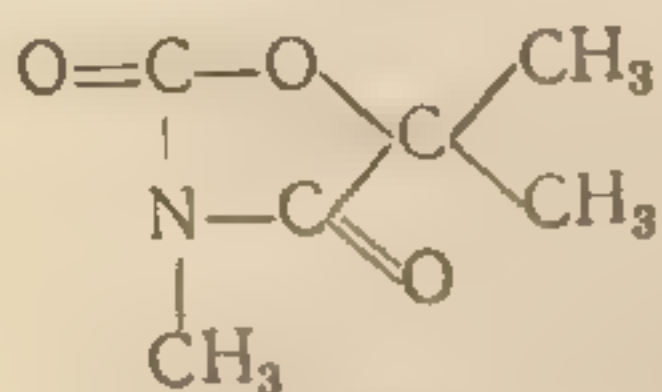
Гексамидин



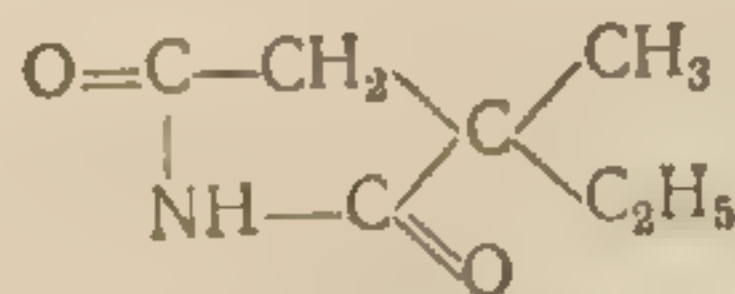
Фенобарбитал

Гексамидин в отличие от фенобарбитала обладает очень слабым снотворным действием. Применяется главным образом при «больших» эпилептических припадках.

Из производных оксазолидиндиона и имида янтарной кислоты противосудорожными свойствами обладают триметин (триметадион) и этосуксимид (заронтин).



Триметин



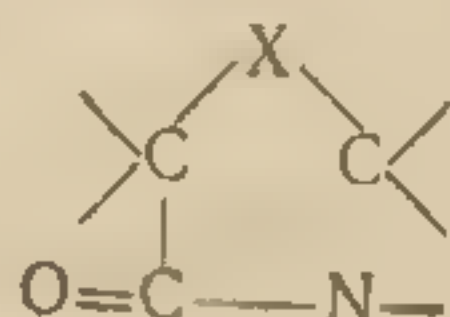
Этосуксимид

Оба эти препарата успешно применяются при малых эпилептических припадках и практически не оказывают влияния при больших припадках. Эта особенность не только учитывается при выборе адекватной противосудорожной терапии в клинике, но представляет теоретический интерес, указывая на то, что при разных видах эпилептических припадков вовлекаются различные механизмы. Триметин был первым средством, избирательно действующим на «малые» припадки. Поэтому он подвергся особенно тщательному фармакологическому обследованию. Характерным свойством триметина, как и других противосудорожных средств, избирательно действующих на «малые» припадки, является его способность устранять судороги, вызванные коразолом. Наоборот, он мало действует на клонико-тонические судороги, вызываемые электризацией головного мозга. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что триметин обладает взаимным антагонизмом с коразолом по действию на двигательные центры головного мозга, но не препятствует распространению возбуждения с первичного очага возбуждения. Такие же особенности действия имеет этосуксимид. В настоящее время антагонизм с коразолом считается специфическим тестом при отборе и экспериментальном

изучении средств, эффективных при «малых» эпилептических приступах.

Триметин, особенно в высоких дозах, оказывает ряд токсических эффектов, из них наиболее серьезные анемия, эозинофилия, агранулоцитоз, вследствие чего при применении триметина следует систематически наблюдать за картиной крови. Как осложнения встречаются также светобоязнь и кожные сыпи. Этоксуксимид — более сильное противосудорожное средство, чем триметин, и реже дает побочные эффекты.

Как видно из приведенных формул, противосудорожные препараты принадлежат к очень различным химическим группам. Однако большинство из них, как и большинство других противосудорожных средств, имеет одну общую структурную черту — они содержат в своей молекуле группу



где X варьирует у разных классов противосудорожных средств: у барбитуратов — $\text{CO}-\text{NH}-$; дезоксибарбитуратов — $\text{CH}_2-\text{NH}-$; гидантоинов — $\text{NH}-$; ацетилмочевины — NH_2- ; у оксазолидиндионов — $\text{O}-$.

Наличие определенной химической группы в молекулах противосудорожных веществ доказывает, что именно эта группа обеспечивает избирательность их действия, которая является результатом реакции данной молекулярной группы с субстратом, имеющим комплементарную молекулярную структуру. Возникает естественное предположение, что подобная структура в клетках центральной нервной системы находится там не случайно и играет физиологическую роль, связанную с возникновением и распространением двигательных импульсов, при чрезвычайном своем усилении вызывающих судороги. Можно предполагать, что подобные структуры служат рецепторами, реагирующими не только на противосудорожные вещества, но и на естественные физиологические агенты, принимающие участие в возникновении и передаче двигательных импульсов в головном мозге.

Изыскание и изучение такого рода рецепторов и реагирующих с ними физиологических агентов могут привести к дальнейшим успехам фармакологии двигательной функции центральной нервной системы и открыть путь к созданию новых высокоэффективных противосудорожных средств.

При эпилепсии, кроме противосудорожных средств, применяются средства, относящиеся к другим фармакологическим группам, но обладающие некоторым противосудорожным, противэпилептическим действием. К ним относится диазепам (седуксен) — производное бензодиазепина, входящего в группу

транквилизаторов. Как транквилизатор диазепам наиболее эффективен при двигательном возбуждении. Как противоэпилептическое средство он применяется внутривенно для снятия эпилептического статуса.

Существенным дополнением к противосудорожным средствам при лечении эпилепсии может быть мочегонный препарат диакарб (диамокс), ингибитор карбоангидразы. Вызываемое им уменьшение готовности к судорогам, возможно, зависит от понижения концентрации ионов натрия в ткани мозга (салурический эффект) или от угнетения в ней карбоангидразной активности.

Препараты противосудорожных средств. **Фенобарбитал** (Phenobarbitalum), синоним — люминал. Белый, почти нерастворимый в воде порошок. Выпускается в виде таблеток по 0,05—0,1 г. При лечении эпилепсии назначается от 0,1 до 0,6 г в сутки. Высшие дозы: разовая — 0,3 г, суточная — 0,6 г.

Гексамидин (Hexamidinum), синоним — примидон. Легко растворим в воде. Выпускается в виде таблеток по 0,125 и 0,25 г. Назначается внутрь по 0,2—0,5 г 2—3 раза в день. Высшие дозы: разовая — 0,75 г, суточная — 2 г.

Дифенин (Dipheninum), синонимы — фенитоин, дилантин. Легко растворим в воде. Выпускается в таблетках, содержащих по 0,1 г дифенина. Назначается внутрь по 1 таблетке 2 раза в день с постепенным увеличением суточной дозы до 4 таблеток. Высшие дозы: разовая — 0,3 г, суточная — 0,8 г.

Триметин (Trimethinum), синоним — триметадион. Растворимый в воде порошок. Назначается внутрь по 0,2—0,3 г 3 раза в день. Высшие дозы: разовая — 0,4 г, суточная — 1,2 г.

Этосуксимид (Ethosuximidum), синоним — заронтин. Назначается внутрь по 0,25—0,5 г в день с постепенным повышением до 1 г. Суточную дозу делят на 3—4 приема. Высшие дозы: разовая — 0,5 г, суточная — 2 г.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ПАРКИНСОНИЗМЕ

Болезнь Паркинсона и паркинсонизм проявляются в виде двигательной дисфункции с сочетанием дрожания, ригидности и акинезии. В основе ригидности лежит повышенная двигательная импульсация, в основе дрожания — одновременная гипертония мышечных агонистов и антагонистов. Эти расстройства сопровождаются затруднением и замедлением начала движения.

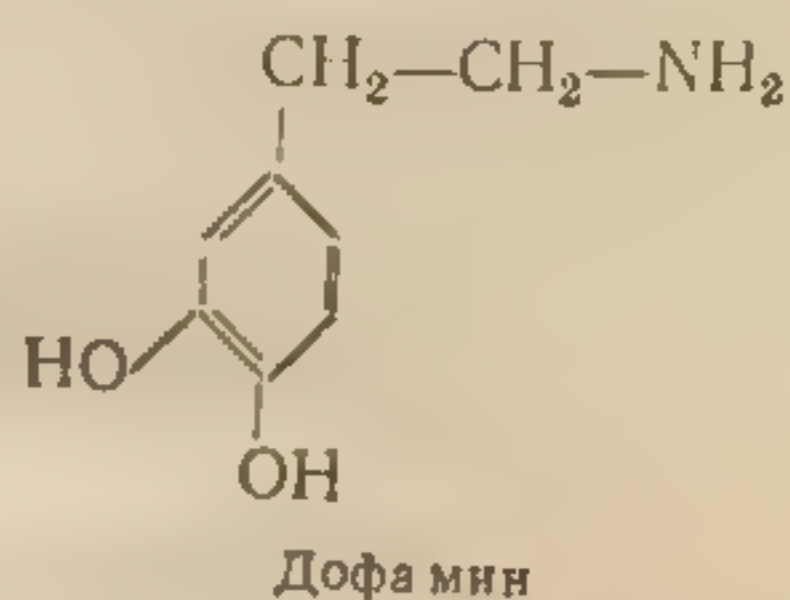
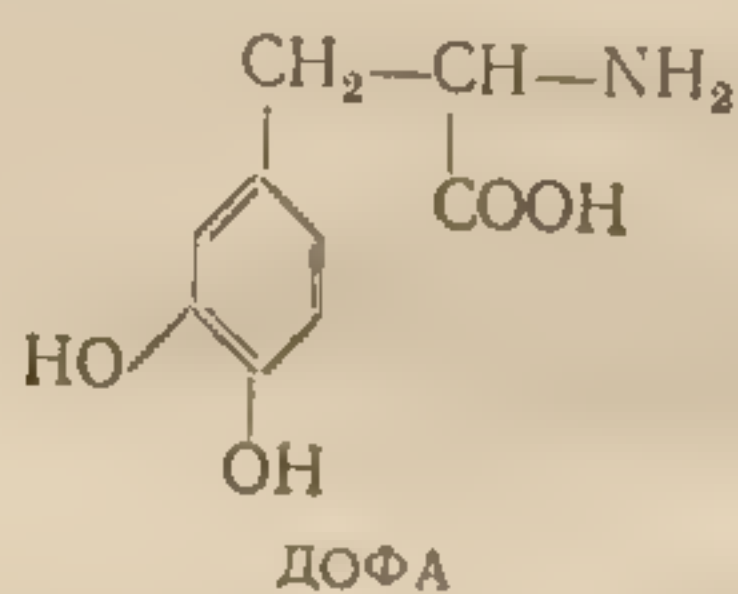
Согласно современным представлениям, причина паркинсонизма лежит в нарушении передачи тормозных импульсов по синапсам системы черная субстанция — полосатое тело — хвостатое ядро. Соответствующие нейроны в норме богаты дофаминотом, который считается передатчиком тормозных импульсов.

Стимулирующие импульсы передаются в той же анатомической системе по холинергическим волокнам, и соответственно их передатчиком служит ацетилхолин. Нормальное соотношение тех и других импульсов обеспечивает нормальный мышечный тонус и правильный ответ на двигательные импульсы.

Имеются данные, свидетельствующие о недостатке дофамина в нейронах системы черная субстанция — полосатое тело у больных паркинсонизмом, вследствие чего превалируют холинергические импульсы, вызывающие преобладание двигательных импульсов, что ведет к повышению мышечного тонуса и дрожанию.

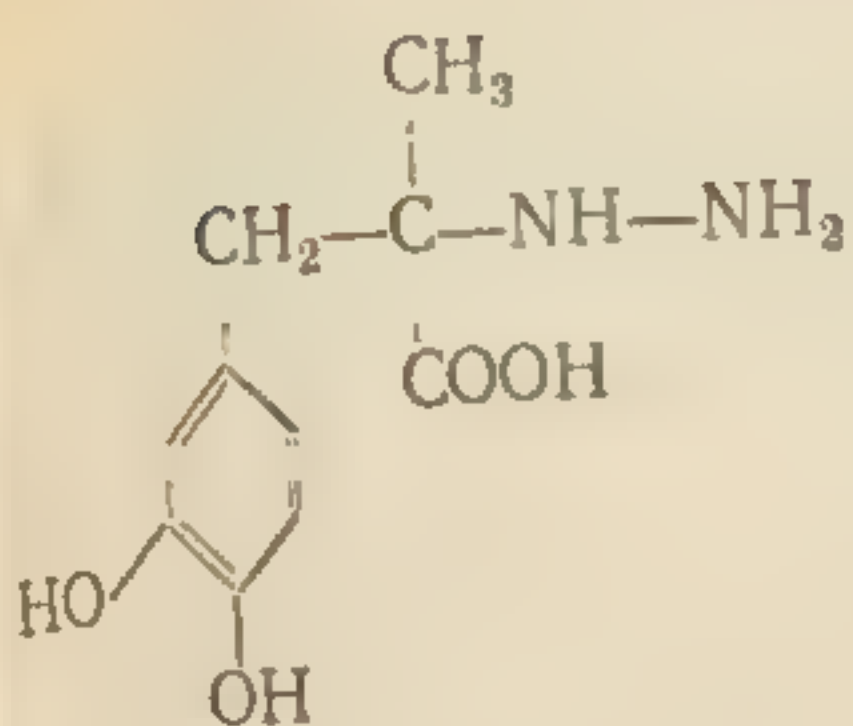
Причиной снижения уровня дофамина является дегенерация дофаминергических нейронов в черной субстанции и полосатом теле, выделяющих дофамин в синапсах хвостатого ядра.

Подтверждением этого взгляда на этиологию и патогенез паркинсонизма служит благоприятный эффект при этом заболевании дофаминергических и холинолитических препаратов. Известно, что прекурсором дофамина является ДОФА (диоксифенилаланин), который под воздействием фермента декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (4.1.1.28) превращается в дофамин.

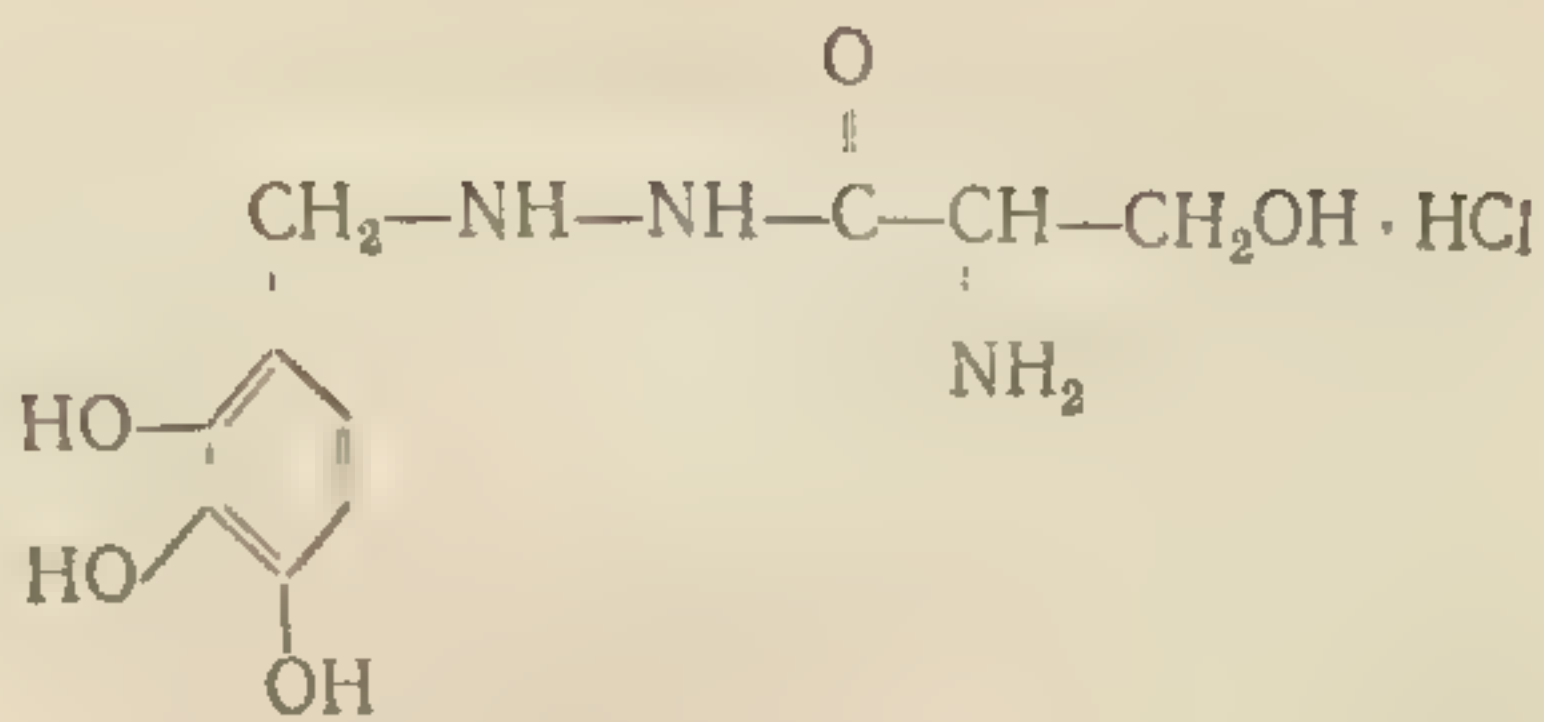


Дофамин, введенный извне, не проникает через гематоэнцефалический барьер, и потому при его недостатке в центральных дофаминергических синапсах не оказывает терапевтического эффекта. Напротив, ДОФА проникает через гематоэнцефалический барьер и в ткани мозга превращается в дофамин, пополняя его запасы в центральных синапсах. Однако следует иметь в виду, что основная масса 1-ДОФА превращается в дофамин не в мозге, а в периферических тканях (около 95 %) и для пополнения центральных запасов дофамина при паркинсонизме приходится вводить очень высокие дозы 1-ДОФА. Для того чтобы по возможности уменьшить действующую дозу 1-ДОФА, рекомендуется назначать совместно с ним ингибиторы периферической декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (4.1.1.28), в частности карбидопа и бензеразид.

При назначении ингибиторов периферической декарбоксилазы ароматических L-аминокислот меньшее количество введенной 1-ДОФА подвергается энзиматическому превращению на периферии и соответственно больше проникает в ткань мозга, превращаясь там в дофамин.



Карбидопа



Бензеразид

При комбинации с карбидопа на 10 частей леводопа дают 1 часть карбидопа, а при комбинации с бензеразидом — на 1 его часть 4 части леводопа.

Улучшение состояния больных паркинсонизмом при приемах l-ДОФА наступает постепенно, в течение нескольких недель, и для получения максимального эффекта приходится увеличивать ежедневную дозу. Обычно назначение начинается с 0,25 г в день на 2—3 приема во время или после еды. Дальше повышают прием на 0,1—0,25 г каждые 2—3 дня, ориентируясь по самочувствию больного. Первыми признаками, указывающими на превышение допустимых доз, служат тошнота и ортостатическая гипотензия. Обычно явное улучшение состояния наблюдается через 2—3 нед ежедневного приема 2,5—3 г l-ДОФА.

Максимальной ежедневной дозой считается 6 г. Однако иногда удается ограничиться меньшими дозами. Ригидность мышц и акинезия, как правило, исчезают раньше, дрожание держится более стойко. Во многих случаях не удается достигнуть максимального лечебного эффекта, так как при повышении ежедневной дозы появляются симптомы побочного действия. В качестве начальных побочных неблагоприятных явлений появляются тошнота и рвота, которые объясняются влиянием ДОФА или образующегося из нее дофамина на триггерную зону мозга, вызывающую рвоту и чувствительную к апоморфину.

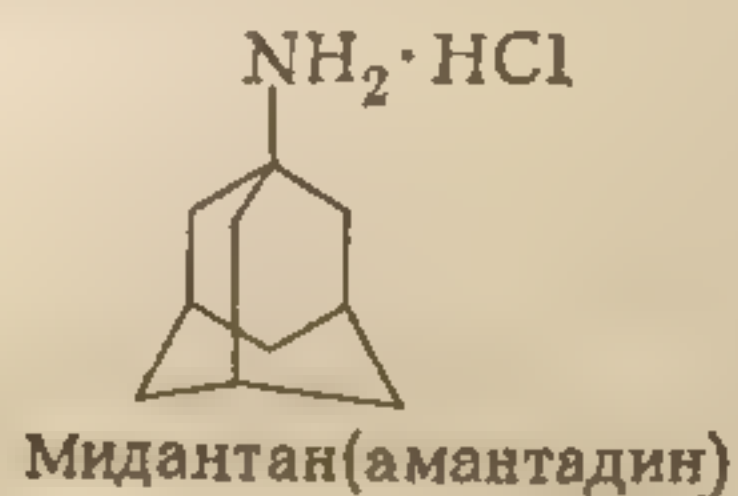
Ранним, ностораживающим побочным явлением при терапии l-ДОФА является ортостатическая гипотензия. Это понижение артериального давления не имеет точного объяснения. Образующийся из ДОФА на периферии дофамин, действуя на сосуды, вызывает не гипо-, а гипертонию. Очевидно, наблюдающаяся при приеме l-ДОФА гипотензия имеет центральное происхождение.

Аритмия, нередко появляющаяся при приеме l-ДОФА, особенно у лиц, страдавших и ранее нарушением ритма сердца, объясняется влиянием дофамина на сердечные β -адренорецепторы.

Тяжелым для пациентов осложнением при длительном приеме l-ДОФА являются непроизвольные движения и подергивания мышц, что нередко лимитирует повышение дозировки.

Все описанные побочные эффекты, вызываемые 1-ДОФА у больных паркинсонизмом, не носят стойкого характера и быстро проходят при отмене или уменьшении ежедневной дозы, но они могут препятствовать повышению дозы до желаемого терапевтического действия.

Лекарственным средством, действующим в области центральных дофаминергических синапсов, успешно служит мидантан (амантадин), оказывающий противопаркинсонический эффект. Химически он представляет собой адамантамин (1-аминоадамантана гидрохлорид).



Мидантан был первоначально предложен и стал применяться как противовирусное средство, эффективное против вирусов гриппа типа А₂, и при применении его в качестве противовирусного средства у него случайно было обнаружено действие против паркинсонизма.

Положительное действие мидантана при паркинсонизме объясняется его способностью облегчать выход медиатора из окончаний дофаминергических волокон, однако для этого требуется наличие некоторого запаса дофамина в волокнах системы черная субстанция — полосатое тело — хвостатое ядро.

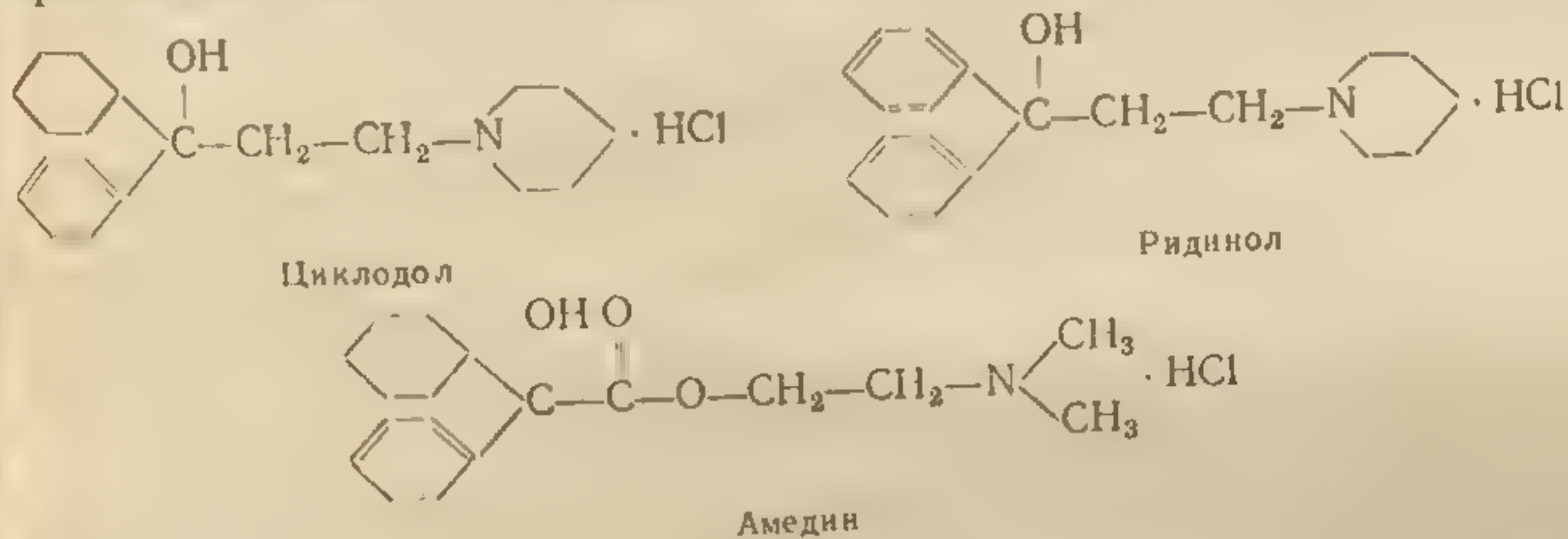
Мидантан оказывает более слабый лечебный эффект при паркинсонизме, причина которого лежит в недостатке дофамина в волокнах, чем 1-ДОФА, который восполняет этот недостаток. Для повышения эффективности мидантана следует вместе с ним назначать небольшие дозы 1-ДОФА. Мидантан хорошо всасывается и потому с успехом применяется внутрь. Лечебный эффект наступает быстрее, чем от 1-ДОФА, побочных явлений значительно меньше. При паркинсонизме одновременно с 1-ДОФА и мидантаном рекомендуется применять центральные холинолитики, что содействует восстановлению нарушенного баланса между дофаминовыми и ацетилхолиновыми импульсами. До открытия лечебного действия 1-ДОФА при паркинсонизме холинолитики были единственным средством, оказывавшим некоторый лечебный эффект при этом заболевании.

В прежнее время наибольшее применение при паркинсонизме имели галеновые препараты белладонны, содержащие атропин и другие близкие к нему алкалоиды. В дальнейшем эти препараты при лечении паркинсонизма уступили место синтетическим холинолитикам. К настоящему времени количество

синтетических холинолитиков, лечебное действие которых испытано по разным показаниям, очень велико, что дает возможность широкого выбора наиболее активных противопаркинсонических холинолитиков.

Теоретические соображения и практика показали, что лучше всего снимают симптомы паркинсонизма так называемые центральные холинолитики, которые хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и способны блокировать центральные холинергические синапсы. Химически они все относятся к третичным аминам. Как известно, холинолитики, в том числе и центрально действующие, делятся по избирательному своему действию на М- и Н-холинолитики. Наиболее эффективные при паркинсонизме центральные холинолитики обладают преимущественным М-холинолитическим действием, хотя в свое время Н. А. Хараузов показал, что наибольший терапевтический эффект дает совместное применение М- и Н-центральных холинолитиков.

В качестве противопаркинсонических средств наибольшее применение имеют следующие центральные холинолитики.



Включение в число противопаркинсонических средств 1-ДОФА и мидантана явилось большим успехом фармакотерапии этого тяжелого заболевания, однако приходится признать, что лечебное действие этих средств имеет временный, скорее симптоматический характер, так как они не устраняют первопричины этого заболевания, которая до сих пор остается неизвестной. При прекращении приема 1-ДОФА и мидантана симптомы паркинсонизма возвращаются.

Препараты, применяемые при паркинсонизме. Леводопа (Levodopum) — белый кристаллический порошок, мало растворимый в воде. Применяется в капсулах и таблетках по 0,25—0,5 г. Начальная доза при паркинсонизме — 0,25 г в день, разделенная на несколько приемов. Затем суточную дозу увеличивают на 0,25—0,5 г через каждые 2—3 дня до 3 г в сутки. При необходимости дальнейшее увеличение дозы проводится с большой осторожностью каждые 10 дней по 0,25—0,5 г с доведением суточной дозы до 6 г. Суточная доза делится на 3—4 приема. Рекомендуется, чтобы сам больной определял возможную мак-

симальную дозу, не дающую побочных неблагоприятных симптомов.

Мидантан (Midantanum), синоним — амантадин. Белый кристаллический порошок горького вкуса, растворимый в воде. Выпускается в виде таблеток по 0,1 г. Однократная доза препарата — 0,05—0,1 г, принимается 2—4 раза в день, суточная доза постепенно повышается. Назначается как независимо от других препаратов против паркинсонизма, так и совместно с леводопой и холинолитиками.

Циклодол (Cyclodolum), синонимы — артан, тригексифенил. Мелкокристаллический порошок, плохо растворимый в воде. Центральный холинолитик. Выпускается в таблетках по 1—5 мг. Назначается по $\frac{1}{2}$ —1 таблетке в день после еды. Затем доза может постепенно увеличиваться до 6—10 мг в сутки. В качестве побочных явлений сухость во рту, нарушение аккомодации, учащение пульса.

Ридиноп (Ridinolum). Белый мелкокристаллический порошок, мало растворимый в воде. Центральный холинолитик. Выпускается в виде таблеток по 1 и 5 мг. Назначается внутрь, начиная с 5 мг в день. Максимальная суточная доза — 30 мг.

Амизил (Amizulum), синоним — бенактизин. Белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде. Центральный холинолитик. Выпускается в таблетках по 1 мг. Назначается по 1—2 мг 3—5 раз в день.

Побочные явления — как и у других холинолитиков.

Амедин (Amedinum). Белый кристаллический порошок, трудно растворимый в воде. Центральный холинолитик. Выпускается в таблетках по 1,5 мг и 3 мг. Назначается внутрь по 1,5 мг 1—2 раза в день. Затем дозы увеличивают: разовую — до 3 мг, суточную — до 9 мг. Высшая суточная доза — 15 мг. Побочные эффекты такие же, как у других холинолитиков.

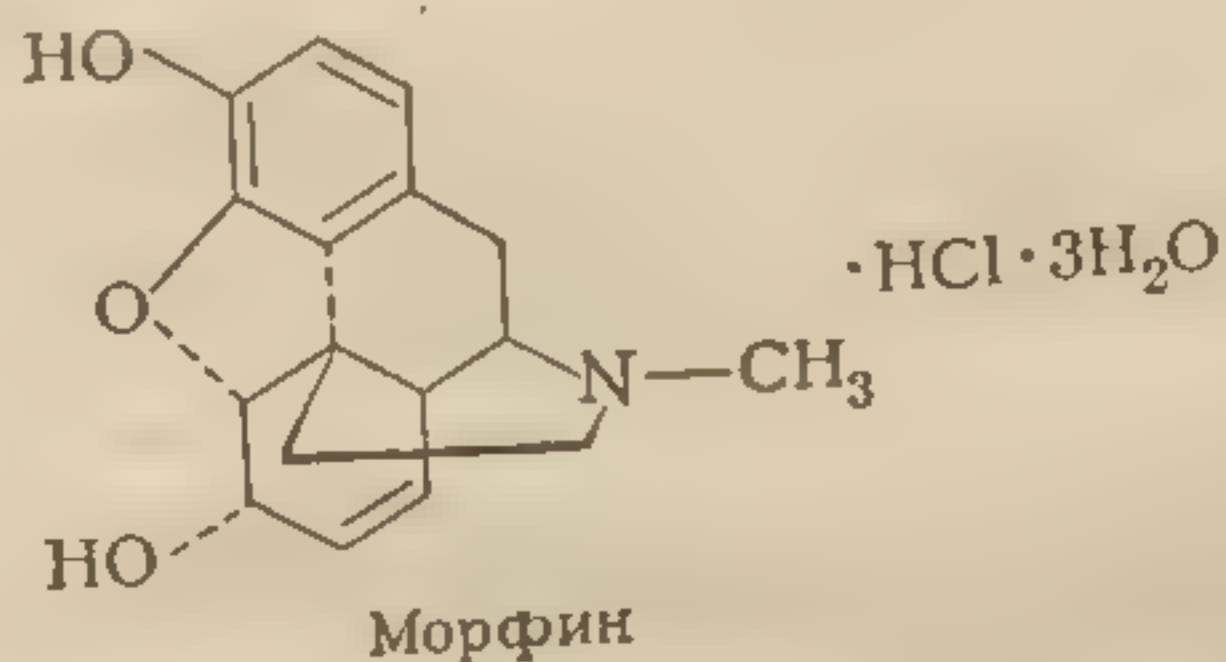
Глава XIII АНАЛЬГЕТИКИ

Наиболее важное место среди анальгезирующих, т. е. обезболивающих, средств занимают так называемые наркотические анальгетики, иначе — опиаты, к которым принадлежат морфин, близкие к нему по строению алкалоиды, содержащиеся в опии и являющиеся, как морфин, производными пиперидинфенантрена, а также синтетические соединения, обладающие морфиноподобными свойствами.

Другая группа анальгетиков — так называемые жаропонижающие анальгетики: производные салициловой кислоты, пиразолон и анилина, к которым относятся аспирин, антипирин, фенацетин и др. и которые иногда называются ненаркотическими анальгетиками.

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Главным представителем наркотических анальгетиков является сам морфин. Остальные представители этой группы в той или иной степени повторяют характерное свойство морфина. Морфин — главный алкалоид опия, высохшего млечного сока головок сонного мака (*Papaver somniferum*), в котором содержится 10—12 % морфина. Лечебное действие опия, его болеутоляющее и противопоносное свойства были известны с древнейших времен. На эти свойства опия имеются указания в древнеегипетском медицинском папирусе Эберта, у Теофраста и у Гиппократов. Морфин был первым алкалоидом, выделенным в чистом виде. Его получил из опия молодой немецкий фармацевт Сертиор в 1803 г. В 1832 г. был выделен в чистом виде второй по содержанию в опии алкалоид — кодеин. Ввиду сложности строения морфина химическая его структура была расшифрована лишь 100 лет спустя, в 1932 г., и полностью подтверждена синтезом морфина еще через десятки лет, в 1952 г. Морфин является производным пиперидинфенантренового пятичленного кольца.



Анализ действия морфина и сходных с ним алкалоидов проводил также очень медленно.

Несмотря на то, что основные свойства опия, зависящие главным образом от содержащегося в нем морфина, известные с незапамятных времен, до сих пор фармакология морфина (особенно механизм его действия на молекулярном уровне) остается далеко не выясненной.

Действие морфина характеризуется прежде всего его влиянием на центральную нервную систему. Это влияние сказывается преимущественно в симптомах угнетения центральной нервной системы. Важнейшим результатом влияния морфина на центральную нервную систему является его обезболивающее действие.

По влиянию на центральную нервную систему морфин существенно отличается от наркотических и снотворных веществ. В отличие от последних, он проявляет отчетливое действие лишь у животных с достаточно развитым головным мозгом. Вторым отличием морфина от наркотических веществ является тот факт, что морфин, наряду с симптомами угнетения центральной

нервной системы, вызывает возбуждение некоторых нервных центров.

По отношению к морфину особенно ярко проявляется видовая чувствительность, а также индивидуальная чувствительность среди животных одного и того же вида. Так, крысы, кролики и собаки на воздействие морфина реагируют преимущественно симптомами угнетения центральной нервной системы, в то время как у кошек морфин вызывает резкое двигательное возбуждение. У людей морфин, как правило, вызывает сонливое состояние.

Характерным проявлением действия морфина на человека является состояние эйфории, т. е. особенно приятного самочувствия, которое характеризуется ощущением душевного и физического покоя и устранением гнетущих физических ощущений и тягостных психических переживаний.

Обычно практикуемое введение морфина больным перед операцией обеспечивает более спокойное их отношение к предстоящей операции. Способность морфина вызывать эйфорию является одной из причин того, что к этому веществу может возникать болезненное пристрастие.

После введения терапевтических доз морфина обычно наступает сон. Он неглубок и характеризуется наличием ярких сновидений. Эти особенности морфинного сна, вероятно, связаны с тем, что, наряду с торможением большей части корковых центров, ряд центров коры остается незаторможенным и, возможно, находится даже в состоянии возбуждения. В токсических дозах морфин вызывает глубокое бессознательное состояние.

В отличие от наркотических веществ, устраняющих болевые ощущения лишь в концентрациях, нарушающих сознание, морфин оказывает выраженное болеутоляющее действие в дозах, которые не действуют ни на сознание, ни на двигательные функции. Благодаря этому морфин находит широкое применение в качестве анальгезирующего средства. Опасность болезненного пристрастия, иногда возникающего уже после нескольких введений морфина, заставляет с известной осторожностью устанавливать показания к его применению.

Типичными показаниями к применению морфина являются острые боли, связанные с травмой (ранения, операционная травма), а также сильные «приступообразные» боли. Применение морфина при сильных болях показано еще и потому, что, понижая возбудимость болевых центров, морфин оказывает противошоковое действие. Морфин является весьма эффективным средством при бессоннице, вызванной болями, что используют в хирургической практике при ведении послеоперационного периода.

Из-за опасности возникновения пристрастия к морфину его применение при хронических болях считают противопоказан-

ным. Исключение делают лишь для умирающих больных, которым из соображения гуманности не следует отказывать в морфине.

Анальгезирующее действие морфина сказывается не только в повышении порога болевой чувствительности, но в большей степени в устранении тягостной эмоциональной окраски болевых ощущений, т. е. в реакциях больного на эти ощущения. Механизм анальгезирующего действия морфина полностью не выяснен. Возникающее под влиянием морфина изменение отношения больного к болевым ощущениям некоторые исследователи объясняют угнетающим действием морфина на лобные доли коры головного мозга.

Морфин оказывает также действие на некоторые центры ствола головного мозга и продолговатый мозг. Здесь особенно ярко сказывается различное действие морфина на разные центры: наряду с угнетающим действием на одни центры, он возбуждает другие. В частности, морфин оказывает возбуждающее влияние на некоторые центры гипоталамической области. В связи с этим под влиянием морфина возрастает выход адреналина из надпочечников и возникает гипергликемия. С возбуждающим влиянием морфина на область гипоталамуса связан также антидиуретический эффект морфина, объясняющийся повышенным выходом вазопрессина из задней доли гипофиза.

Особенно чувствителен к морфину дыхательный центр, возбудимость которого он понижает; вместе с тем повышается напряжение углекислоты в крови и в альвеолярном воздухе, и дыхание становится медленным, но более глубоким. При действии малых доз морфина увеличение глубины дыхательных движений может полностью компенсировать замедление дыхательного ритма. Под влиянием же более высоких доз морфина наступает уменьшение объема вентиляции, так как очень резкое замедление ритма дыхательных движений уже не может быть компенсировано за счет углубления дыхания. Действие морфина на дыхательный центр выступает на первый план при отравлениях этим алкалоидом, что ведет к развитию явлений кислородного голодания. При тяжелых отравлениях наблюдаются патологические формы дыхательного ритма, например так называемое периодическое дыхание Чейна—Стокса. Паралич дыхательного центра является основной причиной смерти при острых отравлениях морфином.

Тормозящее действие морфина на дыхательный центр иногда используют для борьбы с сердечной астмой, т. е. одышкой, зависящей от ослабления работы левого желудочка и связанного с этим замедлением кровотока в мозге. Так как при сердечной астме легочный газообмен не нарушен и одышка не играет компенсаторной роли, то применение морфина при этом оказывается полезным, освобождая больного от тягостных ощущений удушья.

В продолговатом мозге морфин угнетает также кашлевой центр. Однако из-за опасности развития пристрастия к морфину последний применяется как средство подавления кашля лишь в исключительных случаях, например при легочных кровотечениях, травмах грудной клетки и т. д.

На рвотный центр морфин, как правило, также действует угнетающе. Исходя из этого, он может быть использован как противорвотное средство. Однако у некоторых людей морфин, наоборот, сам вызывает рвоту, т. е. оказывает возбуждающее действие на рвотный центр через триггерную зону, чувствительную к апоморфину. Для собак возбуждающее действие морфина на рвотный центр является типичным.

Центры сердечных волокон блуждающего нерва на воздействие морфина весьма постоянно реагируют возбуждением. С этим связано замедление сердечного ритма, которое обычно вызывает морфин. Сужение зрачков, наблюдающееся после введения морфина, рассматривают как результат возбуждения центров глазодвигательных нервов.

На сосудодвигательный центр продолговатого мозга морфин не оказывает существенного влияния. Расстройства кровообращения, которые наступают при отравлениях морфином, следует рассматривать как вторичные явления, зависящие от вызываемого морфином кислородного голодания.

В терапевтических дозах морфин не оказывает заметного влияния на спинной мозг. Токсические дозы морфина подавляют полисинаптические рефлексы вследствие тормозящего влияния на вставочные нейроны. Моносинаптические же рефлексы, например коленный, под влиянием морфина усиливаются, так как морфин устраняет задерживающие влияния со стороны ретикулярной формации мозгового ствола. Действие морфина на спинной мозг имеет некоторое значение для дифференциальной диагностики между отравлениями наркотическими веществами и морфином. В то время как при отравлениях наркотическими средствами коленные рефлексы бывают утрачены, при морфинных отравлениях они могут быть сохранены или даже повышены.

С практической точки зрения представляет интерес влияние морфина на желудочно-кишечный тракт. Издавна известно, что введение опиума вызывает запоры. Механизм этого действия морфина был проанализирован на людях путем использования методов рентгенологического исследования. Полученные при этом результаты показали, что морфин значительно замедляет эвакуацию контрастной массы из желудка в двенадцатиперстную кишку вследствие вызываемого им спазма привратника. Тонус желудка под влиянием морфина увеличивается, и соответственно этому уменьшается амплитуда его сокращений. Морфин вызывает также повышение тонуса гладкой мускулатуры кишечника и соответственно уменьшение перистальтических

волн. Контрастная масса длительно задерживается перед илеоцекальным сфинктером вследствие спазма последнего, и со значительным опозданием поступает в толстую кишку. В результате повышения тонуса гладкой мускулатуры толстой кишки и связанного с этим уменьшения амплитуды ее перистальтических сокращений контрастная масса здесь длительно задерживается. Этому способствует также спазм внутреннего заднепроходного сфинктера. В общем, длительность пребывания контрастной массы в пищеварительном тракте возрастает под влиянием терапевтических доз морфина примерно на 10 ч.

Вызываемое морфином повышение тонуса гладкой мускулатуры пищеварительного тракта — результат прямого действия этого вещества на гладкие мышцы. Оно проявляется также на гладкой мускулатуре желчных протоков и сфинктера Одди. Поэтому при печеночной колике целесообразно при применении морфина сочетать его с веществами, расслабляющими спазмы гладких мышц, например с атропином. Это относится также к применению морфина при приступах почечной колики, так как морфин вызывает повышение тонуса гладких мышц мочеточников. Поскольку морфин повышает тонус сфинктера мочевого пузыря, он может вызывать затруднения мочеиспускания.

Морфин вызывает также повышение тонуса и усиление сократительной деятельности матки и сужение просвета бронхов. Иногда при применении морфина наблюдаются аллергические явления: кожный зуд, крапивница, отек слизистых. Эти явления объясняются тем, что морфин способен освобождать гистамин из его тканевых депо. Результатом действия освобожденного гистамина являются вызываемая морфином секреция кислого желудочного сока и некоторое понижение кровяного давления.

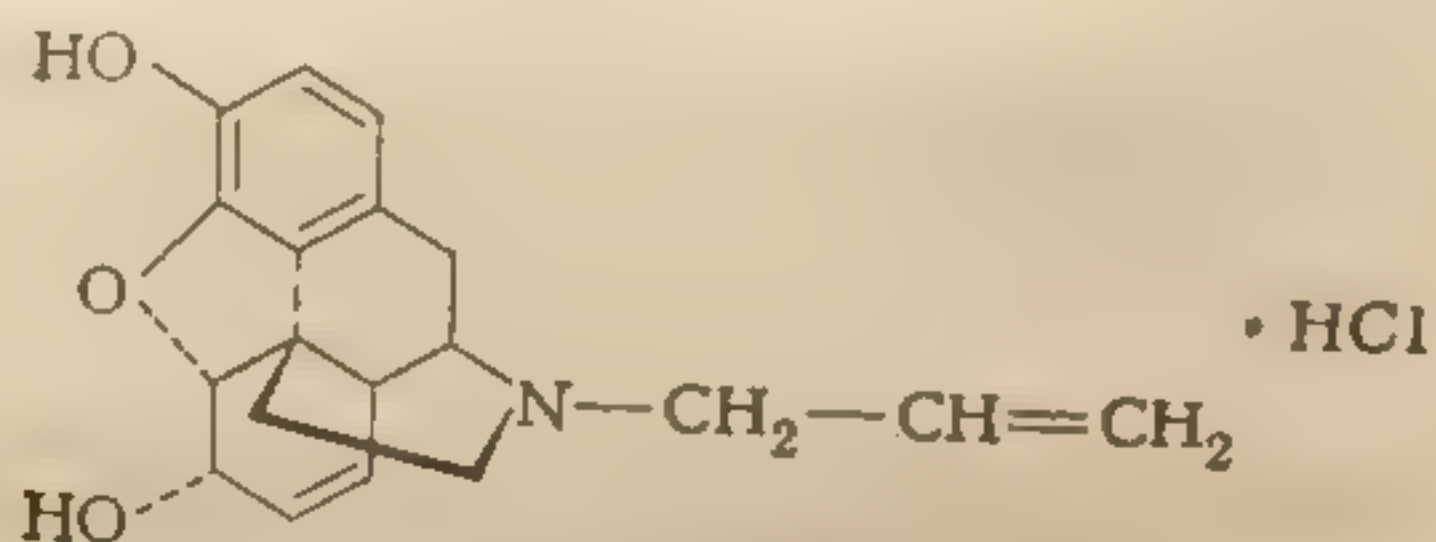
Морфин может служить причиной тяжелых острых отравлений. Для диагностики этих отравлений существенны наличие комы при сохраненных коленных рефлексах, глубокое угнетение дыхания, цианоз, резко суженные зрачки. Кровяное давление при этом длительно сохраняется в пределах нормального уровня. Лишь при глубокой степени кислородного голодания начинает вторично страдать сердце, в результате чего смертельный исход может наступить при явлениях сердечной недостаточности и связанного с нею нарастающего отека легких. Частым осложнением острых морфинных отравлений является воспаление легких.

Смертельный исход при отравлениях морфином обычно наступает в течение первых 6 ч. Считают, что если отравление морфином затягивается на срок более 12 ч, то предсказание становится благоприятным. Основанием для этого является нестойкость морфина в организме. Почти весь введенный в организм морфин подвергается окислению в печени, переходя при этом в неядовитые соединения.

Первым мероприятием при острых отравлениях морфином является промывание желудка. Так как выделение морфина из организма (составляющее всего 10 % от общего количества принятого вещества) осуществляется частично в просвет желудочно-кишечного тракта, то промывание желудка целесообразно в любые сроки с момента отравления и при любых путях поступления яда. Для этого можно применять раствор калия перманганата (1:2000), который, окисляя морфин, переводит его в неядовитые продукты.

Большое значение при отравлениях морфином имеют ингаляции кислорода и мероприятия, направленные на поддержание дыхания: вдыхание углекислоты, внутривенные и подкожные инъекции средств, возбуждающих дыхательный центр (коразол, цититон, этимизол и др.), искусственное дыхание.

Эффективным средством для лечения острых отравлений морфином является налорфин, который отличается по химическому строению от морфина только тем, что в его молекуле у атома азота находится не метильная, а аллильная группа.



Налорфин

Сам налорфин обладает морфиноподобными свойствами, но они выражены значительно слабее, чем у морфина. Применению налорфина как анальгетика препятствует то обстоятельство, что он вызывает психическое возбуждение, чувство тревоги и галлюцинации.

Введение налорфина при отравлениях морфином устраняет угнетение дыхания и сокращает продолжительность комы. Налорфин противодействует также другим эффектам морфина, его анальгезирующему действию, влиянию его на тонус гладкой мускулатуры и т. д. Считают, что налорфин является конкурентным антагонистом морфина и связывается в организме с теми же реактивными системами, с которыми реагирует морфин. Налорфин пригоден также в качестве средства для лечения острых отравлений, вызванных синтетическими морфиноподобными препаратами.

Хроническое отравление морфином является следствием морфинизма. При систематическом применении морфина к нему развивается повышенная выносливость. Для достижения состояния эйфории, к которому стремится морфинист, он бывает вынужден постоянно повышать вводимые дозы яда.

Морфинизм ведет к глубоким изменениям в психике и физическом состоянии человека. Клиническая картина морфинизма излагается в курсах психиатрии. Если морфинист лишается морфина, то у него развивается так называемое состояние абстиненции, которое проявляется как в психических симптомах, так и в ряде соматических расстройств (рвота, понос, проливной пот, мышечная слабость, падение кровяного давления). Эти явления нередко настолько тяжелы, что представляют опасность для жизни больного. Явления абстиненции у морфиниста возникают также, если ввести ему налорфин.

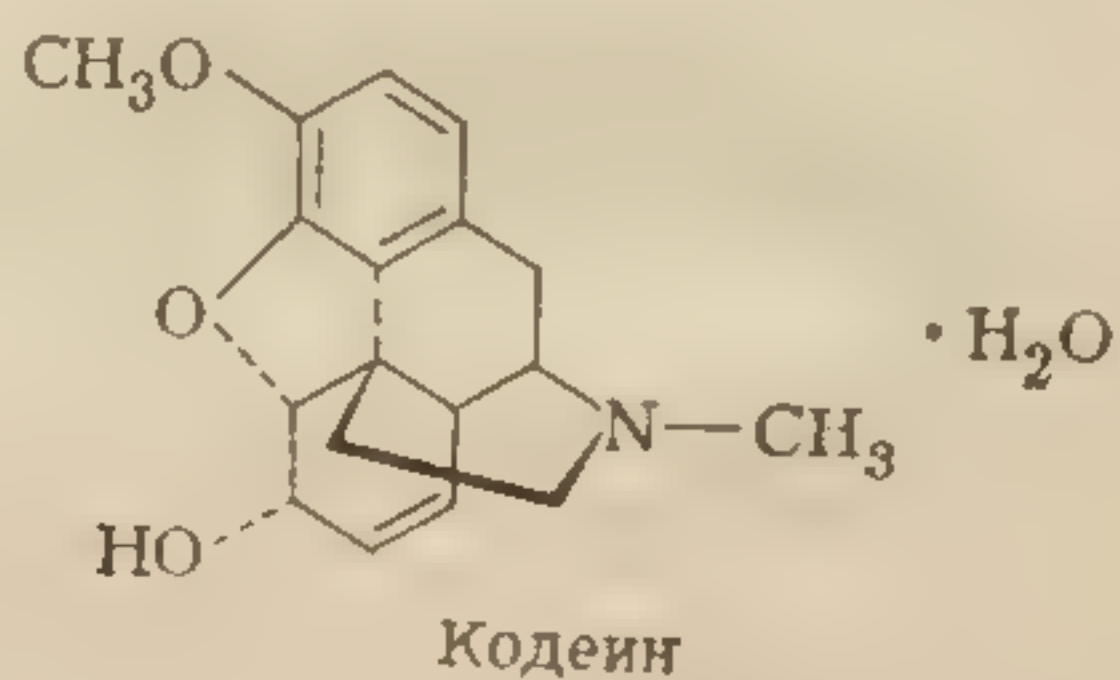
Лечение морфинизма — трудная и до сих пор не разрешенная задача. Его проводят в закрытых лечебных учреждениях, т. е. в условиях, исключающих возможность получения морфинистом привычного для него яда. Лечение затягивается на длительный срок, измеряемый месяцами. Однако и после этого нередко наблюдаются рецидивы.

Основой профилактики морфинизма является весьма строгое отношение врача к установлению показаний для назначения морфина, а также точное соблюдение правил хранения морфина и выписывания его из аптек. В фенантроновом ядре морфина имеются два гидроксила, которые во многом определяют фармакологические свойства морфина, так как, по-видимому, они участвуют в образовании связей молекулы морфина с молекулами рецептора. Один из этих гидроксильных находится у полностью гидрированного кольца. Этот гидроксил может быть назван фенильным. Другой гидроксил находится у частично гидрированного кольца, имеющего лишь одну двойную связь. Этот гидроксил может быть назван алкольным. При насыщении обоих этих гидроксильных метильными остатками образуется диметилморфин, иначе тебаин — алкалоид, в небольшом количестве имеющийся в опиуме. Тебаин вовсе лишен угнетающего действия на центральную нервную систему, не имеет анальгезирующего действия и не вызывает эйфории. Наоборот, он оказывает возбуждающее действие. Следует упомянуть, что и сам морфин в токсических дозах усиливает моносинаптические спинномозговые рефлексы и может вызвать судороги. Тебаин не имеет лечебного применения, а используется для получения полусинтетических анальгетиков.

Присоединение одной метильной группы к фенольному гидроксильному морфина приводит к образованию кодеина — второму по количеству алкалоиду, имеющемуся в опиуме в количестве около 0,5%. Превращение фенольного гидроксильного морфина в метильную группу ведет к ослаблению угнетающего влияния соединения на центральную нервную систему.

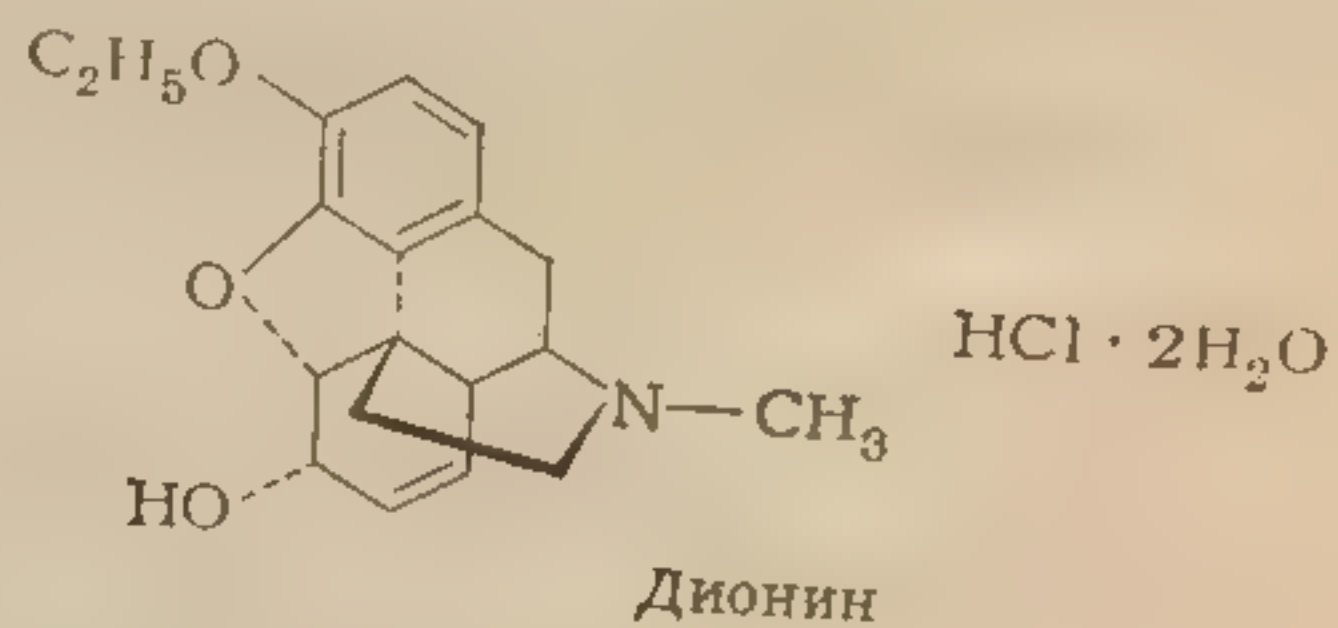
В терапевтических дозах кодеин не вызывает эйфории, и даже длительное его применение обычно не ведет ни к привыканию, ни к болезненному пристрастию. Правда, в очень высоких дозах кодеин устраняет у морфинистов явления абсти-

ниции, в связи с чем морфинисты иногда прибегают к кодеину как к заместителю морфина. Анальгезирующее действие кодеина выражено слабо (в 7 раз слабее, чем у морфина) и почти не используется. Кодеин не вызывает угнетения дыхания и не действует на пищеварительный тракт. Однако у кодеина сохраняется угнетающее действие на кашлевой центр, поэтому кодеином пользуются как средством, успокаивающим кашель, хотя и это свойство у него выражено слабее, чем у морфина.



При поисках веществ, обладающих морфиноподобными свойствами и имеющих некоторое преимущество перед морфином и кодеином, был создан полусинтетический препарат, исходным веществом при производстве которого служат естественные алкалоиды — морфин, кодеин и тебалин. Изменение их структуры касалось прежде всего имеющих гидроксильных. Путем связывания обоих гидроксильных морфина ацетильной группы был создан героин. Эстерная связь с гидроксильной легко разрушается в организме, и освобождающийся в ткани морфин оказывает даже более сильное действие, чем введенный извне. Поэтому героин обладает весьма характерными для морфина свойствами, которые выражены даже сильнее, чем у самого морфина.

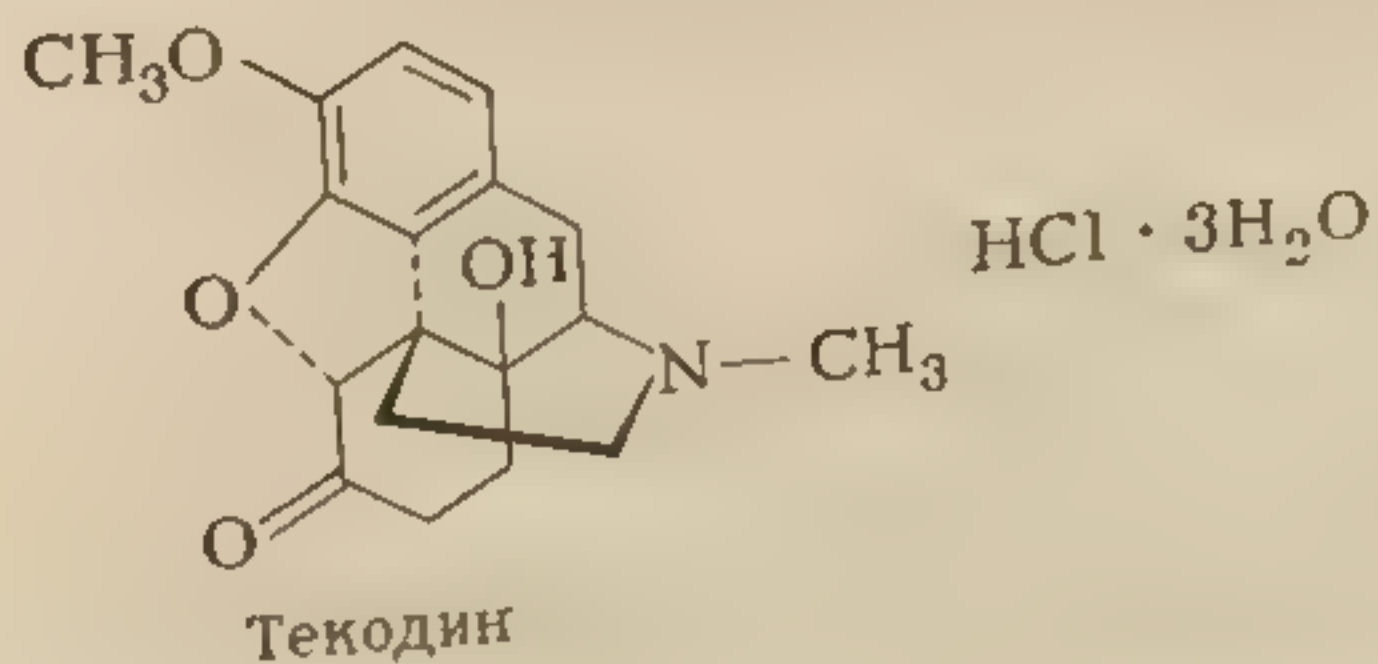
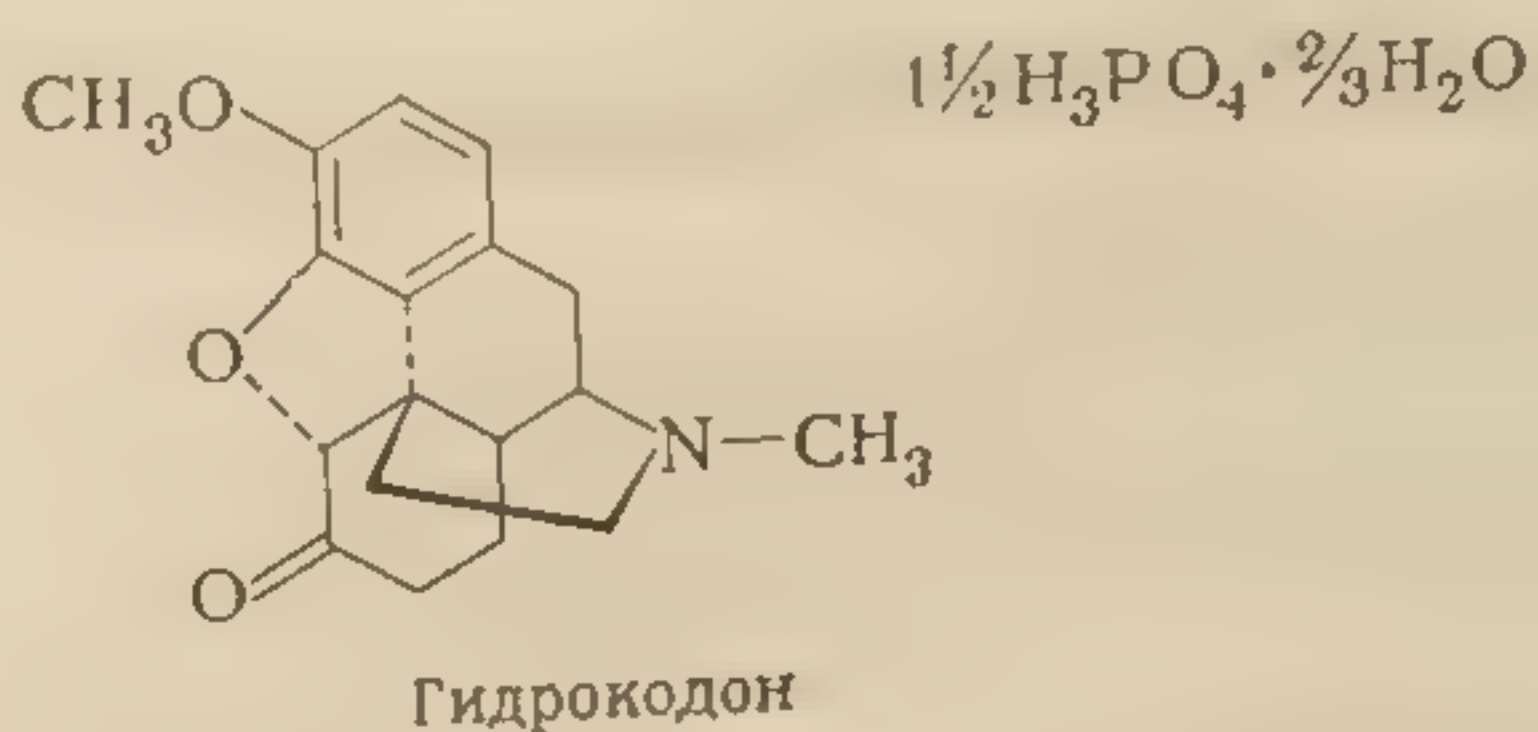
Героин оказывает более сильное анальгезирующее действие, но вместе с тем вызывает более сильную эйфорию и быстрее приводит к привыканию и пристрастию. Героин в медицине не применяют, но в капиталистических странах он является предметом нелегальной тайной торговли как наркотик. Замена одного из гидроксильных морфина этокси группой даст этилморфин, иначе дионин.



Очень близкий по действию к метилморфину (кодеину), но превосходит последний по силе как противокашлевого, так и

анальгезирующего действия. Дионинном пользуются как средством против кашля; он обладает местным раздражающим действием, и раствор его в виде капель широко применяется в офтальмологической практике при кератитах и иритах для вызывания гиперемии, способствующей рассасыванию экссудатов.

При получении полусинтетических препаратов морфина, кодеина и тебаина воздействие направлено не только на фенольный гидроксил, но также и на имеющуюся в неполно гидрированном кольце фенантрена двойную связь между углеродами 7 и 8, гидрирование которого усиливает анальгезирующее и противокашлевое действие. Усиление этого действия получается также при замене алкогольного гидроксила при фенантреновом кольце на кислород и при присоединении гидроксила к углероду в положении 14. Из кодеина таким путем был получен гидрокодон, а из тебаина — текодин, иначе — оксикодон.



При соответствующих изменениях молекулы морфина получены гидроморфин и оксиморфин. Гидроморфин в 2 раза, а оксиморфин — в 10 раз превосходят морфин по анальгезирующей активности, но одновременно с возрастанием анальгезирующего действия возрастает также и возможность привыкания и пристрастия, поэтому полученные таким путем производные морфина в Советском Союзе не применяются.

Большой интерес с точки зрения как теоретической, так и практической представляют полусинтетические препараты, полученные из морфина и его заменителей путем замещения метильного радикала при азоте на более громоздкий радикал, содержащий 3 или 4 атома углерода.

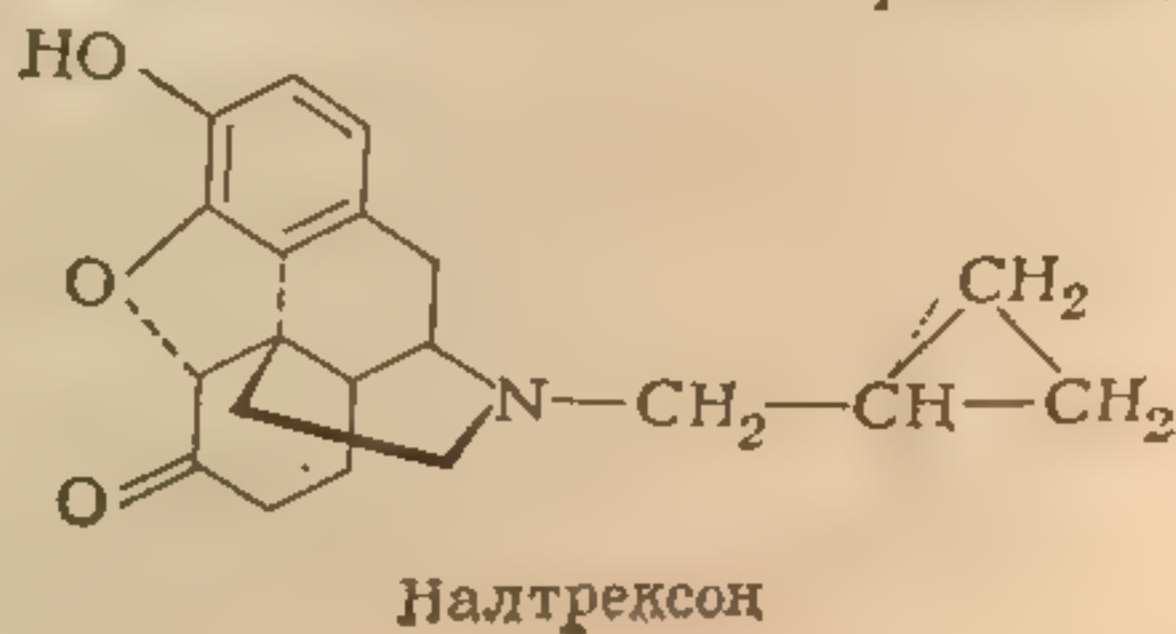
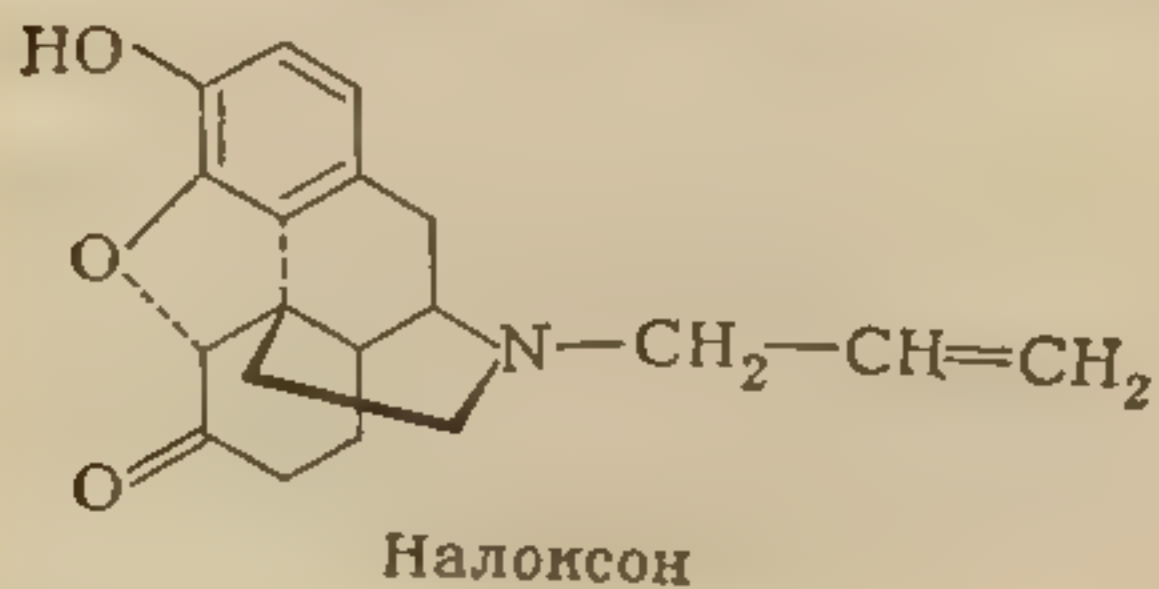
При такой замене анальгезирующая сила уменьшается, но сродство к опиатному рецептору возрастает, и потому соединение приобретает антагонистические свойства по отношению к морфину и его агонистам. Этот антагонизм у подобных производных объясняется тем, что присоединение к азоту морфина громоздкого радикала более прочно связывает опиатные рецепторы и конкурентно освобождает их от морфина и его агонистов. Такой антагонизм может быть неполным, и потому соединения относят к частичным антагонистам или парциальным агонистам. К такого рода соединениям принадлежит налорфин, имеющий при азоте аллильную группу, а в остальном тождественную с морфином структуру (см. стр. 306).

Введенный в небольших дозах без морфина налорфин вызывает некоторую анальгезию и эйфорию (агонистическое действие), но агонизм этот парциальный, так как увеличение дозы не дает увеличения анальгезии, а, напротив, сопровождается некоторым возбуждением центральной нервной системы и понижением чувствительности к морфину, особенно к угнетающему его действию на дыхательный центр (парциальный антагонизм).

Налорфин имеет важное практическое применение как противоядие при острых отравлениях морфином и морфиноподобными веществами. Налорфин является парциальным конкурентным антагонистом морфина в его влиянии на опиатные рецепторы мозга.

Более эффективным и не парциальным, а полным антагонистом морфина является налоксон. Как и у налорфина, у него при азоте имеется трехчленная аллильная группа, но она заменяет не метильную группу морфина, а метильную группу азота молекулы гидроморфина, который отличается от морфина тем, что алкогольный гидроксил при 6-м углеродном атоме в нем заменен на кислород и гидрирована двойная связь между 7-м и 8-м углеродными атомами. Еще более эффективным полным антагонистом морфина и его заменителей является налтрексон, у которого кольца морфиновой молекулы подвергаются тем же изменениям, как у налоксона, но к азоту присоединена не аллильная группа, а циклопропилметильный радикал.

Как было сказано выше, изменение колец морфиновой молекулы, происходящее при синтезе налоксона и налтрексона,



увеличивает анальгезирующую активность, очевидно, за счет более полного сродства с опиатными рецепторами. При этом увеличивается сродство к рецепторам, создаваемое присоединением к азоту громоздкого радикала, что препятствует деформации рецептора, т. е. анальгезирующему действию. Таким образом, увеличение сродства молекулы к рецепторам при отсутствии громоздкого радикала у атома азота усиливает анальгезирующее действие, а при его наличии усиливает антианальгезирующее действие соединений.

Создание синтетических конкурентных антагонистов морфина открыло возможность успешно бороться с острыми отравлениями морфином и его заменителями. В этом отношении налоксон и налтрексон, являющиеся полными антагонистами, более эффективны, чем частичный антагонист налорфин, но последний был синтезирован раньше, и к настоящему времени накопился большой опыт успешного его применения при морфиновом отравлении.

Введение налорфина при остром отравлении морфином и его заменителями устраняет угнетение дыхания и сокращает продолжительность комы.

Налоксон, являясь чистым антагонистом, сам, без морфина, даже в больших дозах (10—20 мг), не оказывает почти никакого эффекта, кроме небольшой сонливости. Никакого анальгезирующего эффекта он не дает. Такими же фармакологическими свойствами обладает и налтрексон, немного превосходя налоксон по антиморфиновому действию. При хроническом отравлении морфином налорфин, налоксон и другие его антагонисты не оказывают лечебного эффекта и, блокируя рецепторы, могут вызвать явления абстиненции.

К настоящему времени получено большое число синтетических морфиноподобных веществ, причем оказалось, что их структура вовсе не обязательно должна содержать пиперидинофенантроновые кольца. Синтез многих из них значительно проще и дешевле, чем синтез морфина и других естественных опиатов, а по анальгезирующей активности некоторые из них даже превосходят морфин. Однако соответственно они обладают способностью вызывать эйфорию и создавать привыкание и пристрастие.

Несмотря на большие усилия химиков-синтетиков, до сих пор не удалось получить наркотические анальгетики, лишенные этих отрицательных свойств морфина. У большинства чисто синтетических заменителей морфина нет ни фенантронового ядра, ни пиридинового кольца, структура всех как синтетических, так и естественных опиатов удовлетворяет следующим условиям:

1. Молекула содержит четвертичный атом углерода, т. е. атом, ни одна из валентностей которого не замещена водородом (у морфина 13-й атом).

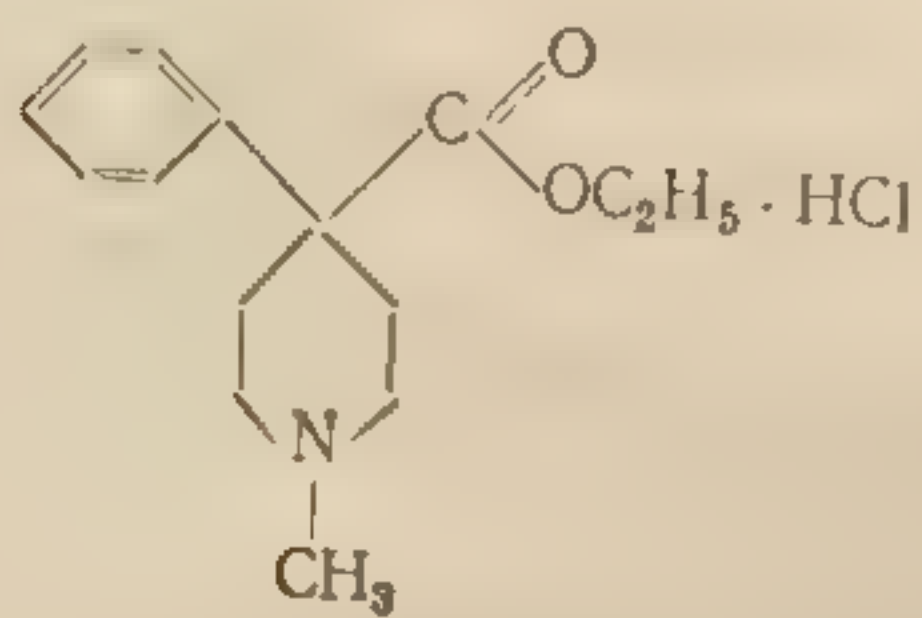
2. К этому атому присоединено фенильное кольцо.
3. Молекула содержит третичный атом азота, присоединенный к четвертичному углероду цепочкой, состоящей из двух углеродных атомов.

4. По крайней мере одна из присоединенных к азоту групп должна быть коротким алкильным радикалом, предпочтительно метильным.

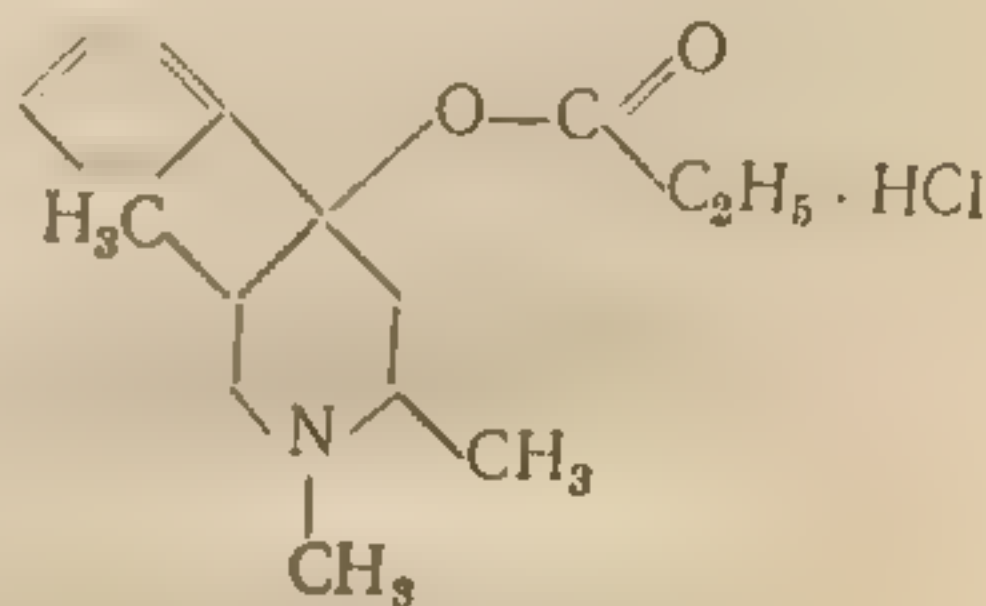
Можно думать, что перечисленные структурные особенности обеспечивают молекуле сродство к молекуле опиатного рецептора.

Одним из первых синтетических препаратов, обладающих морфиноподобным анальгезирующим действием, был лидол, до сих пор выпускаемый и широко применяемый в США под названием «меперидин». Лидол не содержит имсющегося в морфине фенантренового ядра, но по своей структуре удовлетворяет упомянутым выше требованиям к структуре наркотических анальгетиков.

В Советском Союзе создан и введен в практику наркотический анальгетик промедол, по анальгезирующему действию превосходящий лидол и близкий к морфину.



Лидол

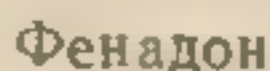


Промедол

Наряду с анальгезирующим действием промедол в терапевтических дозах понижает возбудимость дыхательных центров и вызывает легкую сонливость. Действие на рвотный центр у промедола слабее, чем у морфина. В отличие от морфина промедол мало действует на желудочно-кишечный тракт и не обладает противопоносным действием. В нашей стране промедол широко применяется как обезболивающее средство в хирургии и акушерской практике.

При длительном применении промедол вызывает привыкание и пристрастие.

Другим синтетическим наркотическим анальгетиком является фенадон. В США выпускается и применяется аналогичный препарат под названием «метадон». Фенадон еще более далек от структуры морфина, чем промедол, он не содержит ни фенантреновой группы, ни пиперидинового кольца, но он имеет все характерные и обязательные элементы строения наркотических анальгетиков, присущие им.



Замечено, что фенадон как обезболивающее средство наиболее эффективен при постоперационных болях, дисменорее и почечной колике. К фенадону при повторном применении возникают привыкание и пристрастие.

К синтетическим наркотическим анальгетикам относится фентанил.



После пробуждения, как правило, нет нежелательных последствий.

В настоящее время получено большое количество синтетических наркотических средств, многие из которых нашли применение за рубежом

Однако среди них нет препаратов, имеющих преимущество перед морфином, промедолом и фенадоном, и они не заслуживают подробного описания.

Большое внимание в настоящее время фармакология уделяет проблеме рецепторов, с которыми реагируют морфин и другие наркотические анальгетики и которые принято называть опиатными рецепторами. С этой проблемой непосредственно связан вопрос об эндогенных агентах, которые реагируют с этими рецепторами и потому обладают морфиноподобным действием.

Уже давно высказывалась мысль о существовании особых рецепторов, чувствительных к морфину и другим наркотическим анальгетикам. Такое предположение основывалось на наличии общих определенных структурных особенностей у этой группы веществ и зависимости их активности от их спирических свойств. В пользу опиатных рецепторов говорит также существование, наряду с анальгетиками, их синтетических антагонистов, таких как налоксон и др., структурная основа которых сходна с основой морфина и которые отличаются от морфина лишь дополнительным радикалом, способным создавать с молекулой рецептора абсорбционные связи.

Разумеется, нельзя считать предполагаемые опиатные рецепторы вполне аналогичными классическим постсинаптическим рецепторам, но по аналогии с тем, что мы знаем о свойствах этих рецепторов и о их реакции на медиаторы, можно думать, что морфин и его агонисты, связываясь с опиатными рецепторами и вызывая конформационные изменения, лишают их возможности реагировать на болевые импульсы и образуемые биохимические агенты.

Опиатные же антагонисты, типа налоксона, благодаря создаваемым ими дополнительным связям с рецептором препятствуют образованию этих конформационных изменений. Парциальные антагонисты типа налорфина частично препятствуют образованию конформационных изменений, вызываемых агонистами (антагонистическое действие), но также частично препятствуют изменениям рецепторов, вызываемым болевыми стимулами (агонистическое действие).

Методом определения в тканях агонистов и антагонистов с радиоактивной меткой опиатные рецепторы были обнаружены во всех участках мозга, участвующих в восприятии боли, а также в других отделах, чувствительных к морфину: в дыхательном и рвотном центрах и в областях, причастных к формированию состояния эйфории.

Предполагается, что близкими к мозговому опиатным рецепторам являются чувствительные к морфину рецепторы гладких

мышц желудочно-кишечного тракта и некоторых других гладкомышечных органов.

В настоящее время идея о наличии в мозге особых опиатных рецепторов получила общее признание. Наличие опиатных рецепторов предполагает существование особых эндогенных агентов, обладающих морфиноподобными свойствами и избирательно действующих на опиатные рецепторы. Это предположение основывается на теоретических соображениях, вытекающих из законов эволюции. Невероятно, чтобы в процессе эволюционного развития в организме образовались особые рецепторы не к эндогенным, а к чуждым и не имеющимся в организме агентам.

В течение последних лет велись интенсивные поиски естественных агентов, избирательно действующих на опиатные рецепторы. Эти поиски увенчались успехом при изучении биогенных пептидов. Из ткани мозга свиней, а затем и других животных были выделены пентопептиды, обладающие морфиноподобным действием. Эти пентопептиды были названы энкефалинами. Энкефалины плохо проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают анальгезирующее действие только при внутрижелудочковом введении в мозг. В опытах *in vitro* энкефалины дают характерные для морфина эффекты на изолированных гладких мышцах — сокращение отрезка подвздошной кишки морской свинки и семявыносящего протока, расслабление третьего века кошки.

Все эти эффекты, вызываемые энкефалинами, снимаются налоксоном, а это свидетельствует о том, что они являются результатом возбуждения опиатных рецепторов. Из энкефалинов самыми активными оказались пентопептиды метионин-5-энкефалин и лейцин-5-энкефалин, и они могут претендовать на роль эндогенных морфиноподобных агентов.

Сравнение аминокислотного состава энкефалинов с составом известных биогенных пептидов показало их сходство с отрезками полипептида β -липотропина, гормона гипофиза, влияющего на липидный обмен.

Исходя из этого сходства, были синтезированы полипептиды с более длинной аминокислотной цепью, имеющие морфиноподобные свойства и получившие название «эндоморфины», выделенные затем из гипофиза. Из них наиболее вероятным эндогенным противоболевым агентом считается β -эндорфин. На основании опытов с введением вещества в желудочки мозга и опытов *in vitro* установлено, что эндорфин превосходит морфин по активности.

β -Эндорфин обладает обоюдосторонним антагонизмом с налоксоном, что доказывает его избирательное действие на опиатные рецепторы.

Имеются данные, позволяющие полагать, что β -эндорфин не только способен оказывать морфиноподобное анальгезирующее действие, но и влиять на эмоциональное состояние, что объяс-

няют его воздействием на эмоциональные рецепторы, близкие к опиатным.

Существует мнение, согласно которому нарушение уровня эндорфинов и энкефалинов сказывается на самых различных сторонах функции мозга и может быть одной из причин психических заболеваний.

Большинство имеющихся данных говорит в пользу представления, что энкефалины и эндорфины образуются из более длинных биогенных полипептидов путем ферментного расщепления их цепочки. С этим представлением согласуется мнение, что эндорфины служат прекурсорами энкефалинов. Однако вопрос этот дискутируется, и противники такого представления считают, что эндорфин синтезируется из более коротких пептидов, возможно из энкефалинов.

Эта проблема имеет не только теоретический интерес, но и важное практическое значение, так как с расширением познания о происхождении пептидов, регулирующих восприятие боли, появляется мощное средство борьбы с болью.

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

К этому классу веществ относится ряд соединений, применяемых в качестве болеутоляющих и не входящих в число наркотических анальгетиков. Из них наиболее широко применяются производные салициловой кислоты, так называемые салицилаты: аспирин, производные пиразолона — антипирин и родственные ему соединения, производные анилина — группа антифебрина. Несмотря на значительные различия в химической структуре, все эти вещества как анальгетики имеют общие фармакологические черты, существенно отличающие их от «наркотических анальгетиков».

Болеутоляющее действие у них слабее, чем у морфина и его заменителей, и проявляется главным образом при головных болях, миалгиях и невралгиях. При болях в области живота и груди и острых травматических болях, при которых эффективен морфин, ненаркотические анальгетики мало действенны. В противоположность морфину они не вызывают эйфории и не ведут к пристрастию, что позволяет применять их значительно шире, чем наркотические анальгетики. Противоболевое действие некоторых ненаркотических анальгетиков, а именно салицилатов и производных пиразолона, особенно выражено, когда боль вызвана или поддерживается воспалительным процессом, так как эти вещества наряду с анальгезирующим обладают противовоспалительным действием.

Кроме противовоспалительного и жаропонижающего действия ненаркотические анальгетики оказывают жаропонижающий эффект, почему их можно называть анальгетиками-антипиретика-

ми. У многих из них жаропонижающее действие было обнаружено раньше, чем болеутоляющее, и они были синтезированы в процессе поисков жаропонижающих средств, в основе которых лежало первоначально ложное представление о строении хинина.

Наличие у веществ группы ненаркотических анальгетиков жаропонижающего действия нашло отражение в первоначальных названиях, которые получили некоторые из них, например антипирин и антифебрин.

Для жаропонижающего действия ненаркотических анальгетиков характерно, что оно проявляется лишь при лихорадке. У здоровых людей и животных они не понижают температуры. Жаропонижающее действие анальгетиков-антипиретиков объясняется их влиянием на гипоталамические терморегулирующие центры. Центральный механизм действия жаропонижающих был впервые показан в диссертации сотрудника И. П. Павлова И. Г. Завадовского, посвященной фармакологии антипирина.

Согласно современным представлениям, постоянство температуры тела у теплокровных обеспечивается терморегулирующими гипоталамическими центрами, которые поддерживают равенство теплопродукции и теплоотдачи при нормальной температуре тела. При вызванном чем-либо повышении температуры терморегулирующие центры отвечают повышением теплоотдачи, пока температура не снизится до нормы. Обратная реакция — повышение теплопродукции и понижение теплоотдачи — происходит в ответ на понижение температуры. Вещества, вызывающие лихорадку, так называемые пирогены, нарушают регулирующие функции терморегулирующих центров. Они должны обеспечивать равенство теплопродукции и теплоотдачи, но происходит это не на уровне нормальной температуры, а на лихорадочном уровне, на который «сдвигается» чувствительность этих центров под влиянием пирогенов. Жаропонижающие вещества — анальгетики-антипиретики — являются конкурентными антагонистами пирогенов, вытесняют их с рецепторов терморегулирующих центров. У освобожденных от пирогенов центров возвращается их нормальная чувствительность к повышению температуры, и они адекватно реагируют на нее повышением теплоотдачи (расширение кожных сосудов, потоотделение, пока температура не упадет до нормы).

Согласно этому представлению, антипиретики не оказывают прямого влияния на нейроны терморегулирующего центра, а лишь освобождают их от действия пирогенов. Этим объясняется отсутствие понижения температуры тела при действии антипиретиков в тех случаях, когда нет лихорадки, т. е. при отсутствии пирогенов. Также не снижают они лихорадочной температуры, вызванной не пирогенами, а другими воздействиями, например местным охлаждением гипоталамуса.

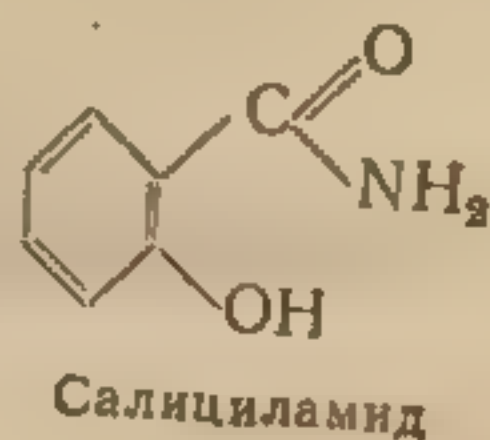
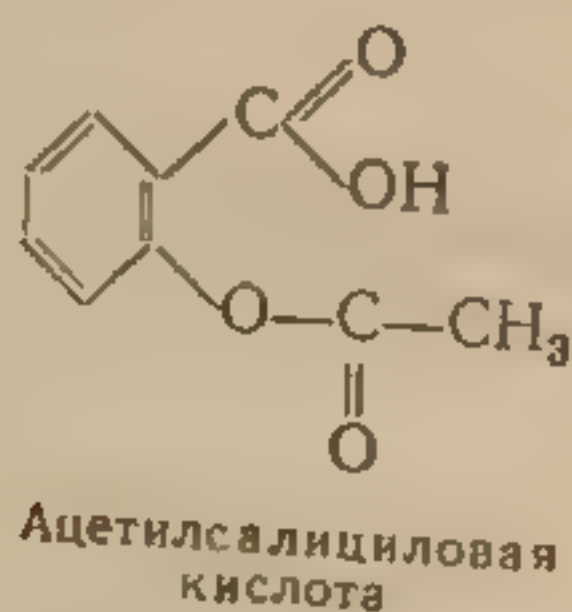
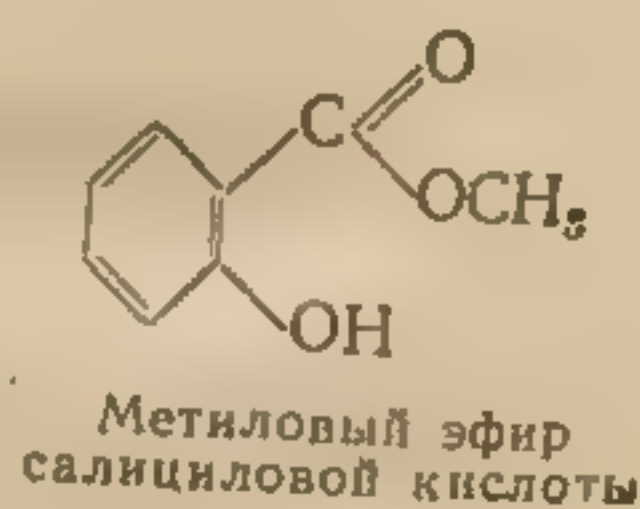
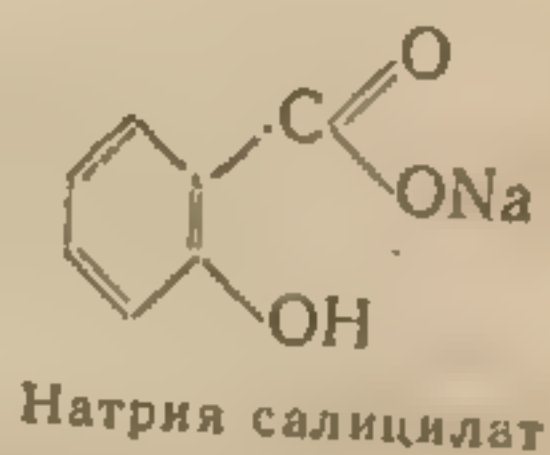
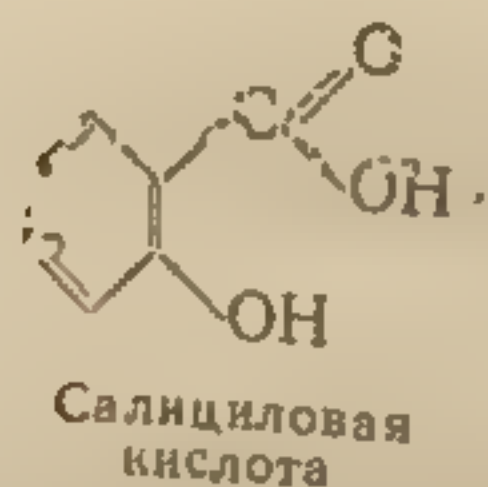
Антипиретики, понижая лихорадочную температуру, не оказывают лечебного эффекта на основное заболевание и являются лишь симптоматическими средствами. Однако применение их вполне показано при гипертермии, т. е. при очень высокой температуре тела (40°C и выше), которая сама по себе наносит вред организму.

Производные салициловой кислоты и пиразолона, кроме болеутоляющего и жаропонижающего действия, оказывают еще противовоспалительный эффект, что используется при лечении ревматизма, ревматоидных артритов, подагры, анкилозирующих спондилитов.

Салициловая кислота и ее производные

Салициловая кислота — ортоксibenзойная кислота — имеет карбоксил и гидроксил, присоединенные к бензольному кольцу и расположенные в ортоположении друг к другу.

За счет присоединения к карбоксильной группе образуются соли, эфиры и эстеры салициловой кислоты, за счет присоединения к гидроксильному остатку органических кислот — эстеры этих кислот. Все эти соединения имеют общее название — салицилаты.



Ацетилсалициловая кислота (аспирин) — иначе салициловый эфир уксусной кислоты. Одно из самых популярных болеутоляющих и жаропонижающих средств — ацетилсалициловая кислота сама по себе или в комбинации с другим лекарственным анальгетиком и кофенном широко применяется как средство против головной боли. Она оказывает болеутоляющее действие также при невралгиях и миалгиях. Это — эффективное болеутоляющее средство при болях умеренных; подобно другим анальгетикам-антипиретикам по силе болеутоляющего действия

она не может сравниться с морфином и его заменителями, особенно при болях в области груди и живота и при острых травматических болях. Ввиду различий механизмов и характера болеутоляющего действия ацетилсалициловой кислоты и наркотических анальгетиков трудно количественно сравнить их по силе этого действия. Можно лишь сказать, что анальгезирующее действие ацетилсалициловой кислоты приблизительно в 10 раз слабее, чем анальгезирующее действие одного из самых слабых опийных анальгетиков — кодеина.

Большим преимуществом ацетилсалициловой кислоты перед опиатами является отсутствие эйфории, привыкания и пристрастия.

В центральном анальгезирующем действии ацетилсалициловой кислоты, как и других ненаркотических анальгетиков, основную роль играет влияние на гипоталамические и другие центры глубоких структур мозга. Влияние их на кору мозга и ретикулярную формацию незначительно, и, примененные в дозах, достаточных для проявления максимального для этих средств анальгезирующего эффекта, они не вызывают сонливости и спутанности сознания. Кроме действия на центры головного мозга, в обезболивающем эффекте ацетилсалициловой кислоты и других анальгетиков некоторую роль играет их периферическое действие. Согласно данным авторов, занимающихся обменом простагландинов, болеутоляющее действие ацетилсалициловой кислоты заключается в угнетении синтеза в тканях простагландинов, концентрация которых повышается при воспалении и вызывает раздражение чувствительных окончаний. Ацетилсалициловая кислота, подобно другим ненаркотическим анальгетикам, обладает жаропонижающим действием. Она понижает температуру тела у лихорадящих животных и людей и не влияет на нормальную температуру тела.

Как сказано выше, это объясняется ее антагонизмом с пирогенными веществами. Вытесняя пирогены с рецепторов нейронов терморегулирующих центров, ацетилсалициловая кислота освобождает эти центры от влияния пирогена и возвращает им нормальную реакцию на повышенную температуру тела.

Ацетилсалициловая кислота, как и другие салицилаты, успешно применяется как противовоспалительное средство, при этом основной патологический процесс не уменьшается, а снижаются лишь воспалительные явления. Некоторое участие в этом принимает секреция кортикостероидов — гормонов коры надпочечника, но не в этом главная причина противовоспалительного действия ацетилсалициловой кислоты и других салицилатов, так как оно проявляется у животных с удаленными надпочечниками. Различные исследователи указывают на участие различных периферических механизмов в противовоспалительном действии салицилатов. Согласно наиболее убедительным данным существенную роль в этом играет влияние салици-

латов на процессы обмена в соединительных тканях, в том числе угнетение синтеза простагландинов.

В общем действии салицилатов не последнюю роль играет их вмешательство в окислительные процессы. Салицилаты относятся к так называемым разобщающим ядам, которые разобщают связанные в норме друг с другом потребление кислорода тканями и происходящее в них окислительное фосфорилирование. Потребление кислорода под влиянием салицилатов растет без соответствующего увеличения окислительного фосфорилирования. Благодаря этому при действии достаточно больших доз салицилатов, как и при действии других «разобщающих» веществ, например динитрофенола, образуются дефицит кислорода и избыток углекислоты в крови, что, в свою очередь, ведет к ацидозу и возбуждению дыхательного центра. Следует думать, что дефицит кислорода служит причиной язвенных поражений желудка, характерных для подострых отравлений салицилатами, независимо от пути их введения. Другие салицилаты назначаются по тем же показаниям, что и ацетилсалициловая кислота. За ней по частоте применения следует натрия салицилат. По сравнению с ацетилсалициловой кислотой он имеет скорее недостаток, чем преимущество, так как обладает более выраженным местным раздражающим действием, а в резорбтивных эффектах — жаропонижающем, анальгезирующем — не уступает последнему.

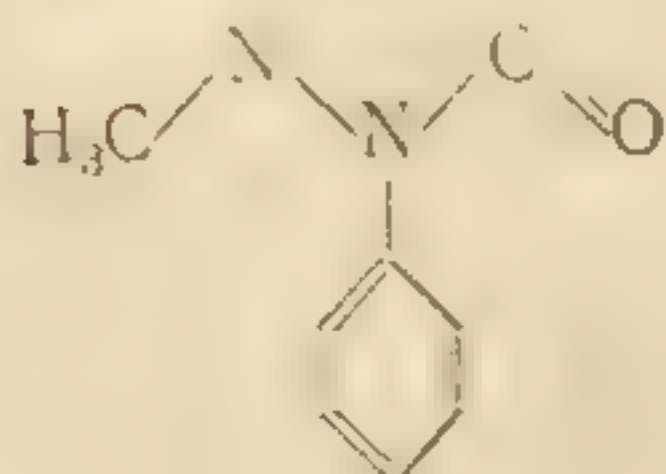
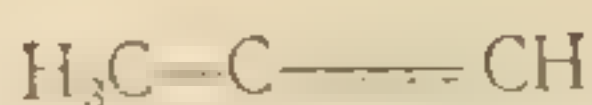
По установившейся врачебной традиции при ревматизме предпочитают назначать салицилат натрия, хотя нет никаких объективных данных за то, что салицилат натрия превосходит ацетилсалициловую кислоту по противовоспалительному и противоревматическому действию. Особое положение среди салицилатов занимает метиловый эфир салициловой кислоты (метилсалицилат). Это — жидкость, растворимая в жирах и хорошо всасывающаяся через неповрежденную кожу, что позволяет применять ее местно как болеутоляющее и противовоспалительное средство путем втирания в кожу сустава.

Амид салициловой кислоты (салициламид) применяется в качестве противоболевого и жаропонижающего средства. Соли салициловой кислоты обладают раздражающим кожу действием, поэтому применяют их в мазях и растворах при некоторых кожных заболеваниях.

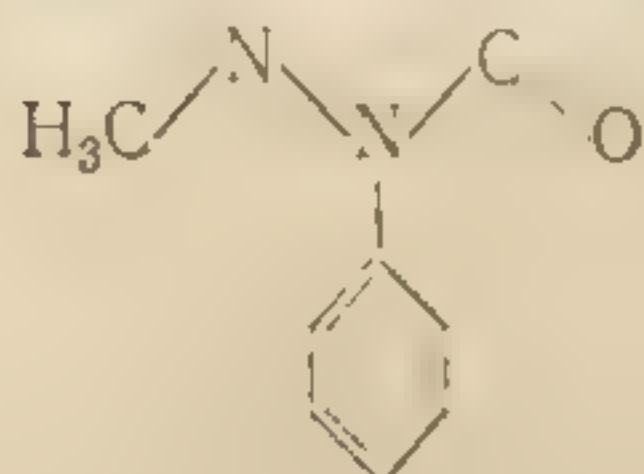
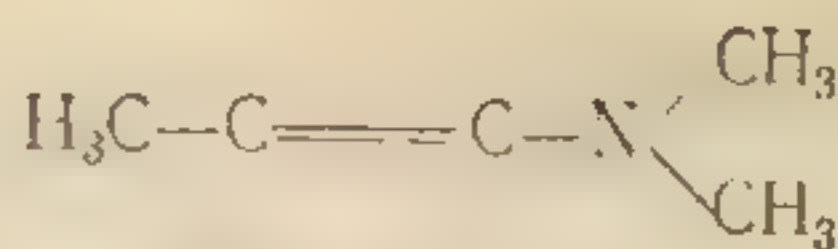
Производные пиразолона

К производным пиразолона, оказывающим анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие, относятся антипирин, амидопирин (пирамидон), анальгин и бутаднон.

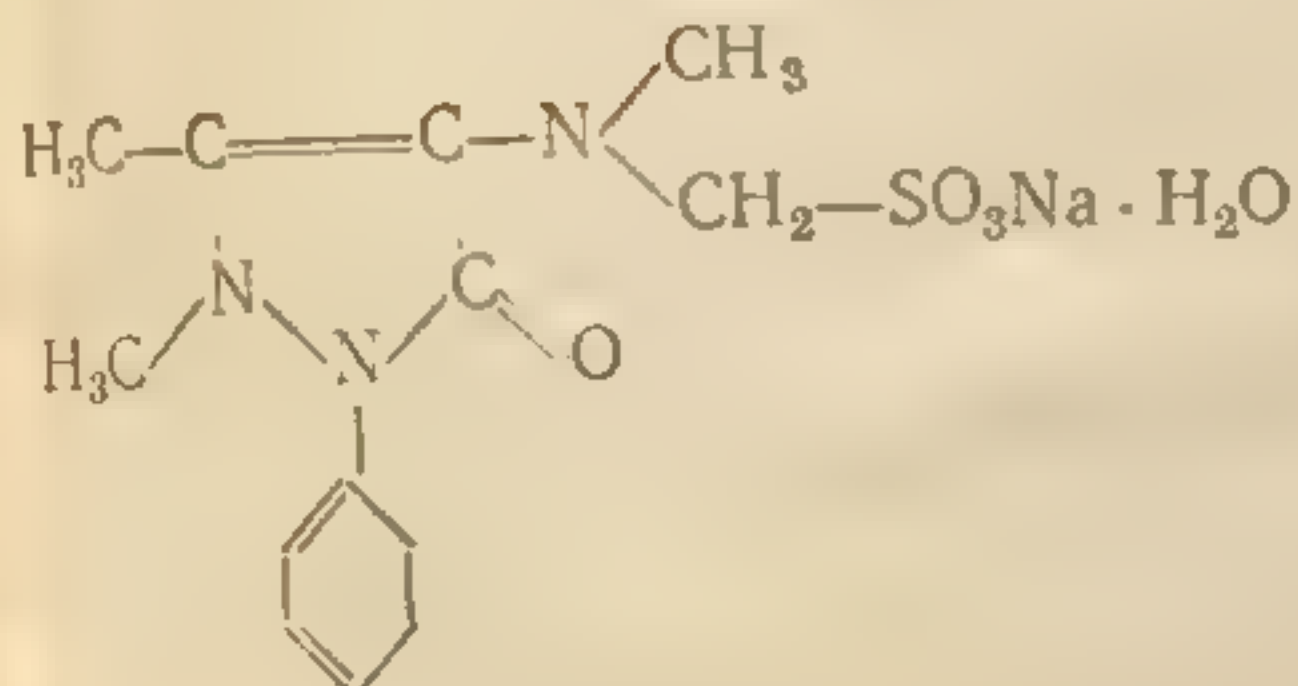
Антипирин был первым производным пиразолона, предложенного в качестве жаропонижающего средства и обладающего также анальгезирующим и противовоспалительным действием.



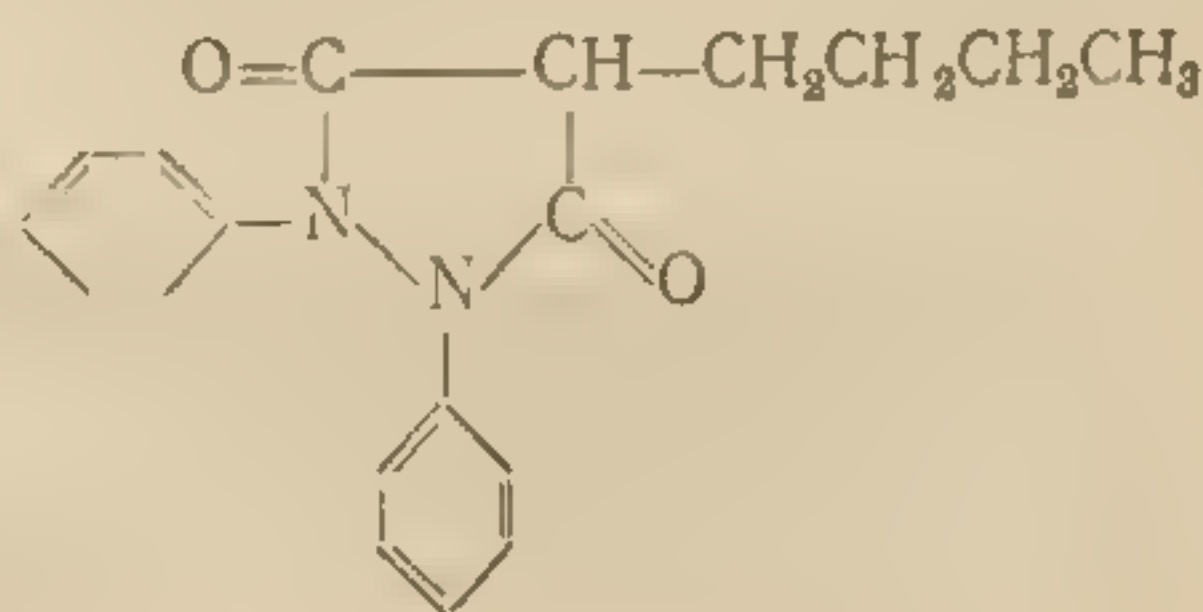
Антипирин



Амидопирин



Анальгин



Бутадион

Особенностью антипирина является его местное действие: он оказывает кровоостанавливающий эффект и применяется при носовом кровотечении путем смачивания тампонов 10 % раствором. Кровоостанавливающее действие антипирина, по-видимому, связано с его влиянием на проницаемость капиллярных стенок. Жаропонижающее действие антипирина, как и других веществ группы антипирин-анальгетиков, объясняется, как изложено выше, антагонизмом с пирогенами и проявляется только при лихорадках. Анальгезирующее действие антипирина выражено хорошо, он входит в состав многих прописей, применяемых при головных болях. Также хорошо выражено у антипирина и противовоспалительное действие, что позволяет применять его при ревматоидных артритах и невралгиях.

Еще сильнее, чем у антипирина, жаропонижающее, болеутоляющее действие у его производного амидопирина (пирамидона). Амидопирин относится к числу наиболее активных анальгетиков этой группы. При введении лихорадящим больным амидопирин оказывает жаропонижающее действие. Наблюдения за больными показали, что болеутоляющее действие как антипирин, так и амидопирин усиливается при совместном введении с барбитуратом длительного действия (барбиталом, фенобарбиталом и др.). Во многих рекомендуемых при головной боли средствах антипирин и амидопирин комбинируются с барбитуратами.

Наиболее серьезным симптомом отравлений анальгетиками этой группы является агранулоцитоз, иногда со смертельным исходом. Таких случаев в нашей стране не описано, но следует рекомендовать при многократном приеме амидопирин следить за картиной крови и немедленно отменять его при ее нарушении.

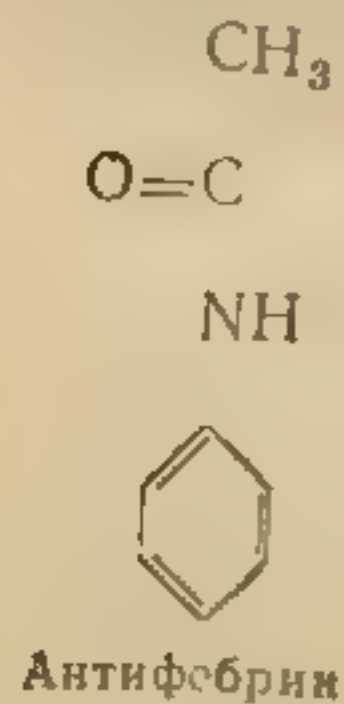
Близко к амидопирину стоит производное антипирина — анальгин. Он растворим в воде, хорошо всасывается и дает быстрый болеутоляющий эффект. Однако у некоторых больных на анальгин наблюдается анафилактическая реакция и, как при применении амидопирин, агранулоцитоз. Поэтому при повторном применении также необходимо наблюдать за картиной крови. Наиболее сильным болеутоляющим противовоспалительным

Наиболее сильным болеутоляющим противовоспалительным действием из всех производных пиразолонна обладает бутаднон, почему им нередко пользуются при лечении больных ревматоидным артритом. Однако бутаднон наиболее токсичен по сравнению с другими веществами этой группы. Нередко принимающие его жалуются на боли под ложечкой и диспепсию. У больных язвенной болезнью бутаднон вызывает ее обострение, описаны также вызванные им желудочные кровотечения (бутадноном пользуются для получения экспериментальных язв желудка). Бутаднон угнетает кроветворную функцию костного мозга, и при назначении его больным настоятельно рекомендуется проводить анализ картины крови каждые 5—7 дней.

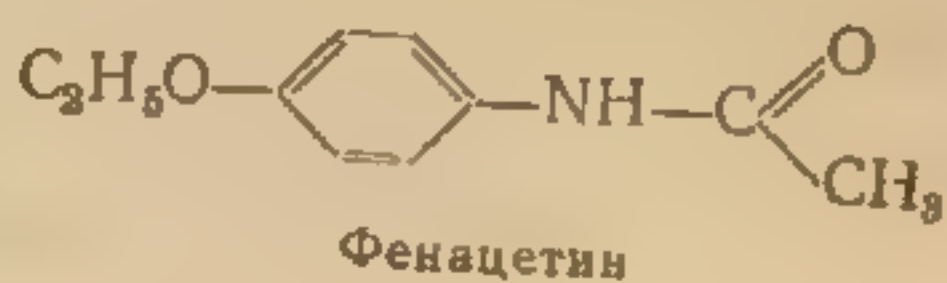
Производные анилина

Родоначальником аналептиков — производных анилина — является антифебрин. В настоящее время из-за токсичности он не применяется. Токсичность антифебрина объясняется тем, что в организме он частично превращается в анилин, что ведет к образованию в крови метгемоглобина и другим токсическим явлениям. Из производных анилина в практике применяются фенацетин и парацетамол.

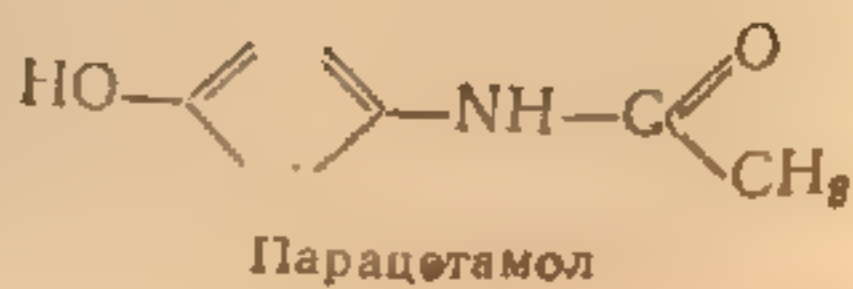
Фенацетин сравнительно малотоксичен и не превращается в анилин. Он обладает сильным болеутоляющим и жаропонижающим действием, но в отличие от салицилатов и амидопирина не имеет противовоспалительного эффекта. В организме фенацетин превращается в ацетилпарааминофенол, чем и обусловлено его жаропонижающее действие; последний выпускается как анальгетик-антипиретик под названием «парацетамол». Частично фенацетин превращается в фенатидин, не лишенный токсических свойств, и потому при длительном приеме фенацетина возможно хроническое отравление, в частности метгемоглобинемия. При признаках отравления фенацетин должен быть немедленно отменен.



Антифебрин



Фенацетин



Парацетамол

Являясь метаболитом фенаcetина, парацетамол (параацетаминфенол) близок к нему по жаропонижающему и анальгезирующему действию, но значительно менее токсичен и метгемоглобинемии не вызывает. Противовоспалительным действием не обладает.

Применяется как самостоятельно, так и в комбинации с другими анальгетиками и другими нейротропными средствами.

Препараты анальгезирующих веществ

Опий в порошке (*Opium pulveratum*) содержит морфин (10 %), кодеин, тебаин и алкалоиды изохинолинового ряда, папаверин и другие вещества, расслабляющие гладкую мускулатуру. Применяется внутрь в виде таблеток по 0,01 г 2—3 раза в день, как противопоносное и противоболевое средство. При повторном применении вызывает привыкание и пристрастие.

Экстракт опия сухой (*Extractum opii siccum*). Порошок, содержащий 20 % морфина.

Настойка опия простая (*Tinctura Opii simplex*). Содержит 1 % морфина. Жидкость красновато-коричневого цвета. Применяется внутрь по 5—10 капель на прием, не более 2 раз в сутки. Высшие дозы: разовая — 0,5 мл (22 капли), суточная — 1,25 мл (55 капель).

Оmnopон (*Omnoponum*). Смесь гидрохлоридов алкалоидов опия. Содержит 48—50 % морфина. Назначается внутрь по 0,01—0,02 г на прием и под кожу по 1 мл 1 % или 2 % раствора как болеутоляющее средство. Омнопон благодаря содержанию в нем папаверина и других изохинолиновых алкалоидов расслабляет спазм гладкой мускулатуры. Высшие дозы: разовая — 0,03 г, суточная — 0,1 г.

Кодеин (*Codeinum*). Метилморфин. Белый кристаллический порошок горького вкуса, мало растворимый в холодной, хорошо — в горячей воде (1:17). Применяется внутрь в таблетках, порошках и растворах по 0,01—0,02 г, главным образом как противокашлевое средство. Высшие дозы: разовая — 0,05 г, суточная — 0,2 г.

Кодеина фосфат (*Codeini phosphas*). Растворимый в воде порошок. Выпускается в виде таблеток по 0,015 г. Высшие дозы: разовая — 0,1 г, суточная — 0,3 г.

Этилморфина гидрохлорид (*Aethylmorphini hydrochloridum*). Дионин. Белый кристаллический порошок горького вкуса, хорошо растворимый в воде. Применяется главным образом как противокашлевое средство по 0,01—0,03 г на прием.

Текодин (*Thecodinum*). Легко растворимый в воде белый порошок. Применяется внутрь по 5—10 мг 1—2 раза в день, под кожу 1 мл 1 % раствора 1—2 раза в день. Высшие дозы: разовая — 10 мг, суточная — 30 мг.

Гидрокодона фосфат (*Hydrocodoni phosphas*) Белый кристаллический порошок, растворимый в воде. Применяется как противокашлевое средство внутрь после еды в таблетках по 0,005—0,01 г 2—3 раза в день. Высшие дозы: разовая — 0,02 г, суточная — 0,06 г.

Промедол (*Promedolum*). Белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде. Применяется как болеутоляющее средство внутрь на прием по 0,025—0,05 г, под кожу — по 1 мл 1 % или 2 % раствора. Высшие дозы под кожу: разовая — 0,04 г, суточная — 0,18 г, внутрь — разовая доза 0,05 г, суточная — 0,2 г.

Фенадон (*Phenadonum*), синоним — метадон. Белый растворимый в воде порошок. Применяется как болеутоляющее средство внутрь по 0,0025—0,005 г 2—3 раза в день. Высшие дозы: разовая — 0,01 г, суточная — 0,03 г.

Фентанил (*Phentanylum*). Выпускается в виде хорошо растворимого цитрата. Применяется для лептанальгезии, чаще всего с нейролептиком дроперидолом внутривенно (0,05 мг фентанила и 2,5 мг дроперидола на 1 мл раствора). Вводят медленно по 0,1 мл на 1 кг массы тела больного в течение 5—10 мин.

Налорфин (*Nalorphini hydrochloridum*). Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок, легко растворимый в воде. Относится к частичным антагонистам наркотических анальгетиков и применяется при острых отравлениях морфином и его заменителями с симптомами подавления дыхания.

Вводится внутривенно или внутримышечно в дозе 0,005—0,01 г в 0,5 % растворе, при необходимости повторяют инъекции, но чтобы общая доза не превышала 0,04 г (8 мл 0,5 % раствора).

Налоксон (*Naloxone*). Легко растворимый в воде порошок. Полный конкурентный антагонист морфина и его заменителей. Применяется при морфинном отравлении внутривенно, внутримышечно или под кожу в растворе 0,4 мг в 1 мл.

Кислота ацетилсалициловая (аспирин). Трудно растворимые в воде кристаллы. Выпускается в виде таблеток по 0,25 и 0,5 г. Как болеутоляющее и жаропонижающее применяется по 0,25—1 г 3—4 раза в день, при ревматизме — по 5 г и более в сутки.

Натрия салицилат (*Natrii salicylas*). Белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде. Выпускается в виде таблеток по 0,25 и 0,5 г.

При острых приступах ревматоидного артрита применяется по 1 г на прием до 10 г в сутки.

Салициламид (*Salicylamidum*). Белый кристаллический порошок, мало растворимый в воде. Назначается внутрь в качестве болеутоляющего и жаропонижающего по 0,25—0,5 г 2—3 раза в день, при ревматизме — по 0,5—1 г 3—4 раза в сутки

с постепенным увеличением частоты приема до 8—10 раз в сутки.

Метилсалицилат (Methylsalicylas). Нерастворимая в воде жидкость, применяемая для втирания *per se* или в виде мазей.

Антипирин (Antipyrinum). Растворимые в воде кристаллы. Выпускается в виде таблеток по 0,25 г.

Амидопирин (Amidopyrinum, Пирамидон). Растворимые в воде кристаллы. Выпускаются таблетки по 0,25 г. При ревматизме назначается до 3 г в сутки. Высшие дозы: разовая — 0,5 г, в сутки — 1,5 г.

Анальгин (Analginum). Легко растворимый в воде порошок. Выпускаются таблетки по 0,5 г и ампулы по 1 и 2 мл 25 % и 50 % раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Высшие дозы: разовая — 1 г, суточная — 2 г.

Бутадион (Butadionum). Нерастворим в воде. Выпускается в таблетках по 0,15 г. Принимать 4—6 раз в день.

Фенацетин (Phenacetinum). Трудно растворимый в воде порошок. Выпускается в таблетках по 0,25 г, применяется как анальгезирующее и жаропонижающее по 0,25—0,5 г 2—3 раза в день.

Парацетамол (Paracetamolum). Нерастворимый в воде порошок. Выпускается в таблетках по 0,2 г. Применяется как анальгезирующее и жаропонижающее по 0,2—0,5 г 2—3 раза в день.

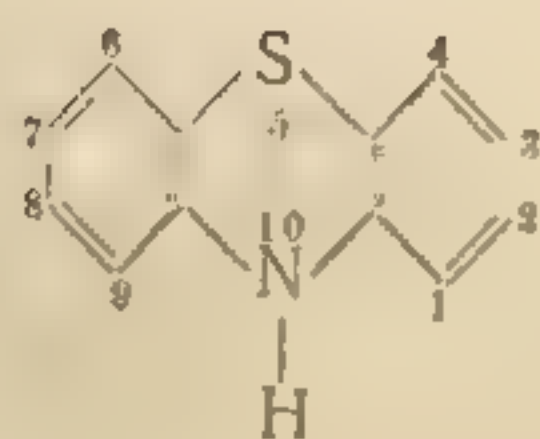
Глава XIV

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

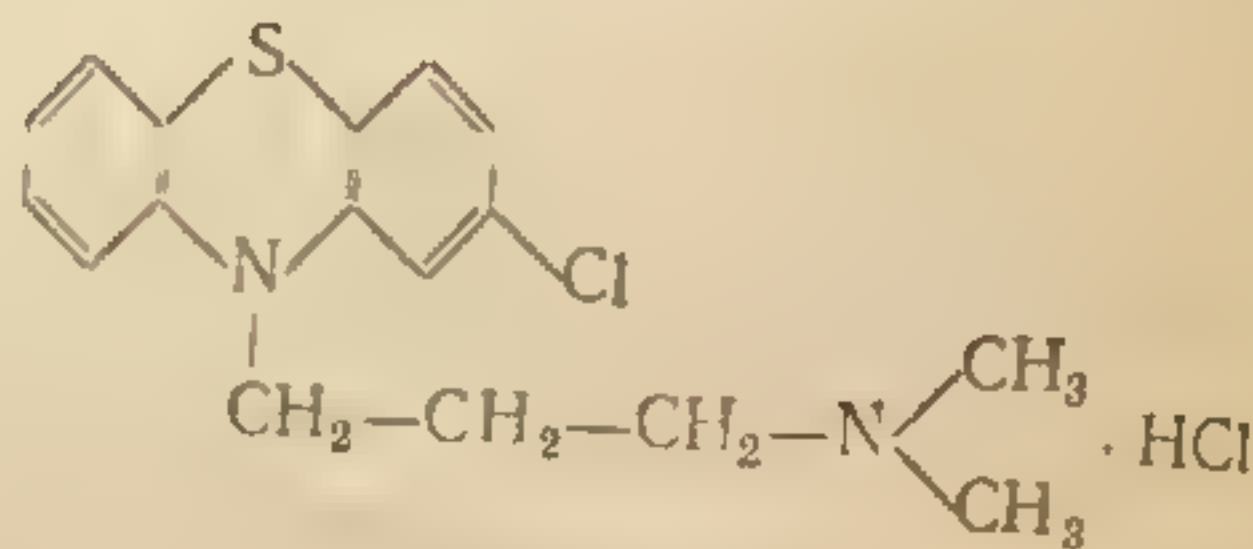
За последние два десятилетия фармакотерапия психических заболеваний сделала значительные успехи. Созданы новые лекарственные вещества, обладающие избирательным действием на психику, так называемым психотропным действием, и оказывающие лечебное действие при психических заболеваниях — антипсихотическое действие. Эти средства составляют важную главу современной фармакологии. Среди них ведущее место занимают нейролептики, нормализующие различные расстройства высшей нервной деятельности при психозах. Нейролептики имеют лечебное применение при различных психозах, в частности при шизофрении. К нейролептикам относятся большая группа производных фенотиазина во главе с аминазином, производные бутирофенона и препараты раувольфии. Другую важную группу антипсихотических средств составляют лекарства, применяемые при аффективных расстройствах. К ним относятся так называемые трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы и соли лития.

НЕЙРОЛЕПТИКИ

Производные фенотиазина



Фенотиазин



Аминазин

Первым соединением этого ряда, примененным в качестве нейролептика при психозах, был хлорпромазин (аминазин), использованный с этой целью французским клиницистом С. Laborit в 1952 г.

До того было известно, что некоторые фенотиазиновые производные обладали противогистаминными свойствами, а одно из них (прометазин) было успешно использовано Лабори для углубления и пролонгирования наркоза. Это побудило синтезировать близкие к прометазину производные фенотиазина и испытать их при наркозе. Шарпантье и Лабори использовали при наркозе соединение, получившее название «хлорпромазин». Лабори показал, что хотя сам хлорпромазин не вызывает наркоза, но значительно усиливает и продлевает наркоз, вызванный обычными наркотическими средствами. Кроме того, препарат нарушает терморегуляцию, что дает возможность искусственно понижать температуру (искусственная гипбернация). В том же 1952 г. Жегелей и Пейнкер на конгрессе неврологов впервые сообщили об успехах применения хлорпромазина при психозах. Эмоциональное спокойствие и безразличие, наблюдаемые под влиянием хлорпромазина у больных психозом, они назвали нейролептическим действием. Достигнутый эффект побудил искать новые производные фенотиазина и испытывать их на антипсихотическое действие. Был найден ряд веществ; некоторые из них обладают более сильным антипсихотическим действием, чем хлорпромазин, однако большинство таких веществ оказывает побочные неблагоприятные действия, и потому хлорпромазин (аминазин) до сих пор остается наиболее широко применяемым нейролептиком.

Зависимость между структурой и действием фенотиазиновых нейролептиков видна из сопоставления близких к аминазину фенотиазиновых производных.

У аминазина к трехчленному фенотиазиновому кольцу в положении 10 прикреплена боковая цепочка и в положении 2 у углерода стоит атом хлора, который может быть заменен различными радикалами. Присоединение в этом месте группы CF_3

значительно усиливает антипсихотическое противорвотное действие соединения.

Такой радикал в положении 2 имеется у трифтазина, фторофеназина. Однако эта замена усиливает и нежелательное так называемое экстрапирамидное действие: дрожь и непроизвольное сокращение мышц (акатизия). Введенная в положение 10 цепочка, содержащая пиперазиновую группу, оказывает наиболее значительное усиление антипсихотического действия. К таким веществам относятся метеразин, этаперазин, трифтазин, фторфеназин.

В терапевтических дозах (100—150 мг) аминазин вызывает у здоровых людей сонливость и ощущение безразличия, однако не влечет за собой глубокого сна. Он значительно усиливает и продлевает действие обычных наркотических и снотворных средств. Успокаивающие (седативные) свойства аминазина отчетливо наблюдаются на легко возбудимых животных — кошках, или на тех видах обезьян, которые отличаются своей агрессивностью. Такие животные под влиянием аминазина становятся более ручными. Аминазин уже в малых дозах угнетает условные рефлексы, особенно условные рефлексы «избегания», основанные на болевом раздражении электротоком. Под влиянием аминазина наступают изменения в электроэнцефалограмме, характерные для состояния покоя.

Особенно отчетливо успокаивающее действие аминазина оказывает на психически больных. У них не только наступает успокоение и восстановление сна, но и происходит нормализация психической спутанности и восстанавливается контакт с окружающими.

При применении аминазина часто наблюдаются поражения кожи. Чаще всего наблюдаются дерматиты различного характера, которые исчезают при прекращении приема аминазина и иногда не появляются при возобновлении приема. Дерматиты наблюдаются нередко у персонала, работающего с аминазином. Более серьезной реакцией кожи является меланоз, проявляющийся своеобразной пигментацией кожи, которая является результатом взаимодействия фенотиазиновых производных с меланином под влиянием ультрафиолетовых лучей. При длительном применении аминазина (около 2 лет) могут наступать признаки хронического отравления, одним из которых является помутнение хрусталика роговицы. Защита от яркого света — хорошая профилактика такого рода осложнений. Аминазин — первое фенотиазиновое производное, примененное в качестве антипсихотического средства. В настоящее время в психиатрическую практику введено несколько десятков фенотиазиновых производных, обладающих в основном сходными с аминазином свойствами, но имеющих и свои отличия, которые позволяют выбирать в отдельных случаях тот или иной препарат в зависимости от специфики заболевания и индивидуальной чувстви-

тельности к побочному действию. Знание особенностей нейролептических средств позволяет врачу подобрать наиболее подходящие. В большинстве случаев этот выбор определяется реакцией пациента.

Введение в психиатрическую практику аминазина, а затем и других нейролептиков совершенно изменило обстановку в психиатрических больницах, устранило необходимость иметь отделение беспокойных больных и применять насилие над психически больными. После полного курса лечения у больных может вновь появиться ясное сознание и даже работоспособность. Правда, это восстановление нормальной психики не означает выздоровления, и при прекращении приемов антипсихотических средств психоз обычно возобновляется. Это антипсихотическое действие аминазина и других фенотиазиновых производных объясняется не только их седативными, успокаивающими свойствами.

Так, отдельные представители этой группы оказывают седативное действие и на здоровых людей, тогда как другие подобные средства оказывают успокаивающее влияние только у психически больных.

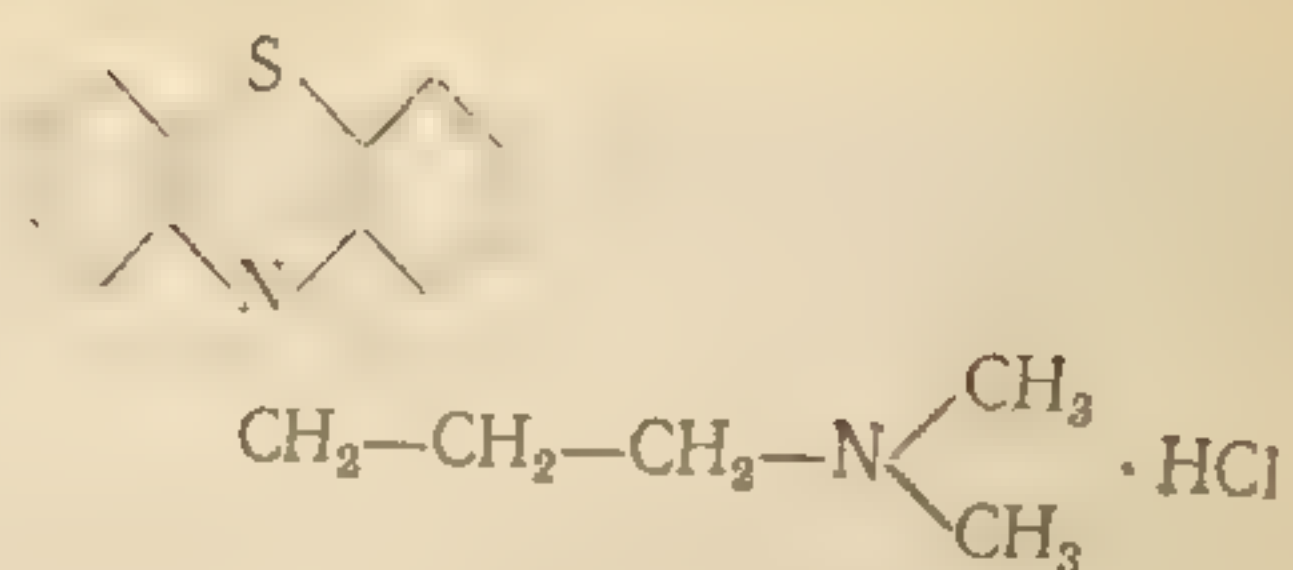
Сам аминазин обладает седативным действием, но он не вызывает подобно снотворным глубокого сна, а лишь усиливает и продлевает действие снотворных и анальгетиков. Поэтому он находит применение в составе литических смесей, в которые входят барбитураты, анальгетики и центральные холинолитики и которые применяются для введения в наркоз. Аминазин угнетает терморегулирующие центры, благодаря чему он может применяться для так называемой гипбернации, т. е. искусственного понижения температуры тела путем охлаждения. Очень характерно для аминазина и других фенотиазиновых производных противорвотное действие. Ярче всего оно проявляется при рвоте, вызванной апоморфином, которая зависит от воздействия на так называемую триггерную зону, а это позволяет думать, что аминазин угнетает ее. Эффективен он и при рвоте, сопровождающей некоторыми видами интоксикации, в частности при токсикозах беременности. На тошноту и рвоту, вызванную рефлексом со стороны желудка или укачиванием, аминазин не действует.

Судя по биохимическому действию аминазина, он угнетает некоторые ферментные системы. Так, имеются данные об угнетении им цитохромоксидазы и аденозинтрифосфатазы. Особое внимание привлекло действие аминазина на процессы передачи импульсов через адренергические и дофаминергические синапсы. Согласно экспериментальным данным присущее аминазину адренолитическое действие объясняется блокированием адренорецепторов центральных синапсов, что позволяет считать его центральным адренолитиком. В действии аминазина на лимбические образования и на базальные ганглии основное значение

придается его влиянию на дофаминовые синапсы. Дофамин активирует аденилциклазу, чем объясняется высокая концентрация циклической АМФ в постсинаптических образованиях, иннервируемых дофаминовыми нейронами. Согласно исследованиям некоторых американских авторов, аминазин и другие антипсихотические средства являются мощными конкурентными ингибиторами дофамина, активирующего аденилциклазу. Считают, что благодаря этому ингибирующему действию, приводящему к снижению уровня циклической АМФ в лимбических образованиях мозга, осуществляется нормализующее влияние антипсихотических средств на психику больного.

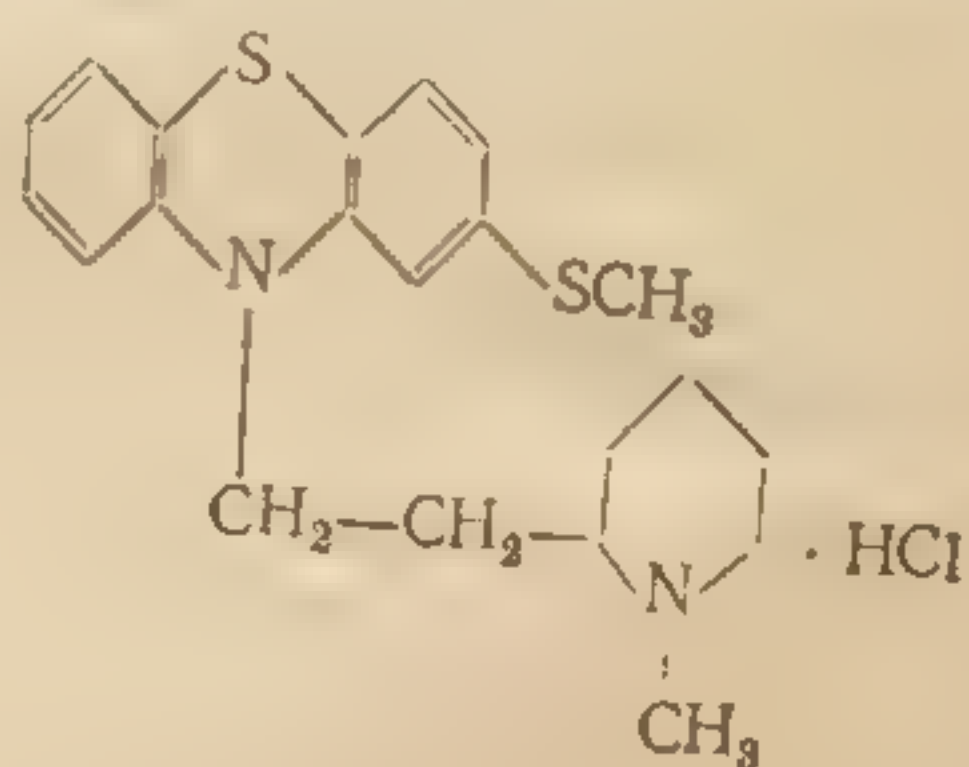
Аминазин в терапевтических дозах оказывает угнетающее действие на гипоталамические центры, ведающие эндокринной системой. Он угнетает секрецию АКТГ (кортикотропина), уменьшая адренокортикальную реакцию, вызванную стрессом. Значительно угнетает аминазин выделение фактора, задерживающего секрецию пролактина, что может вызвать ненормально высокое выделение молока (галакторею). Угнетается также секреция гормона роста, что позволяет применять аминазин при акромегалии. Аминазин и другие препараты этой группы обладают некоторым холинолитическим действием, но оно слишком слабо выражено, чтобы играть существенную роль.

В больших дозах аминазин действует угнетающе и на исполнительные органы, он понижает возбудимость мышцы сердца и оказывает на миокард отрицательное инотропное действие. Вместе с тем он понижает артериальное давление, что может вызвать ортостатическую гипотензию, являющуюся частым побочным действием аминазина и других фенотиазиновых производных. В общем, аминазин обладает большой широтой действия и малой токсичностью. Наиболее частым осложнением, препятствующим длительному применению аминазина, являются так называемые экстрапирамидные симптомы: дрожание, задержка произвольных движений (акинезия) и скованность. Все эти симптомы напоминают болезнь Паркинсона, но они имеют несколько иную этиологию. Причиной паркинсонизма является недостаточность дофамина-медиатора, и потому при паркинсонизме применяют ДОФА, повышающий синтез дофамина. При экстрапирамидных симптомах, вызванных аминазином, содержание дофамина высокое, но угнетено его стимулирующее действие на аденилциклазу, поэтому ДОФА не оказывает лечебного эффекта. В результате более глубокого поражения двигательной деятельности при длительном применении больших доз аминазина может появиться так называемая акинезия, т. е. ограниченность движений. Этот симптом, по-видимому, не является следствием недостатка дофамина в мозге, так как не снимается введением ДОФА, но устраняется, как и дрожание, циклодолом и другими центральными холинолитиками.



Пропазин

Пропазин отличается от аминазина отсутствием атома хлора в положении 2. По силе антипсихотического действия мало уступает аминазину. Обладает выраженным противорвотным действием. Побочное действие (в частности, экстрапирамидные симптомы) встречается реже, чем при аминазине.



Тиоридазин

Тиоридазин отличается от аминазина наличием CH_3 группы вместо хлора в положении 2 и наличием метилпиперидиновой группы в конце боковой цепочки в положении 10.

Антипсихотическое действие лишь немного превосходит аминазин. Обладает выраженным близким к аминазину седативным эффектом и очень слабым побочным экстрапирамидным действием, что является большим преимуществом тиоридазина. Седативное действие сочетается с некоторым антидепрессантным влиянием, особенно при тревоге и чувстве страха, сопровождающихся возбуждением.

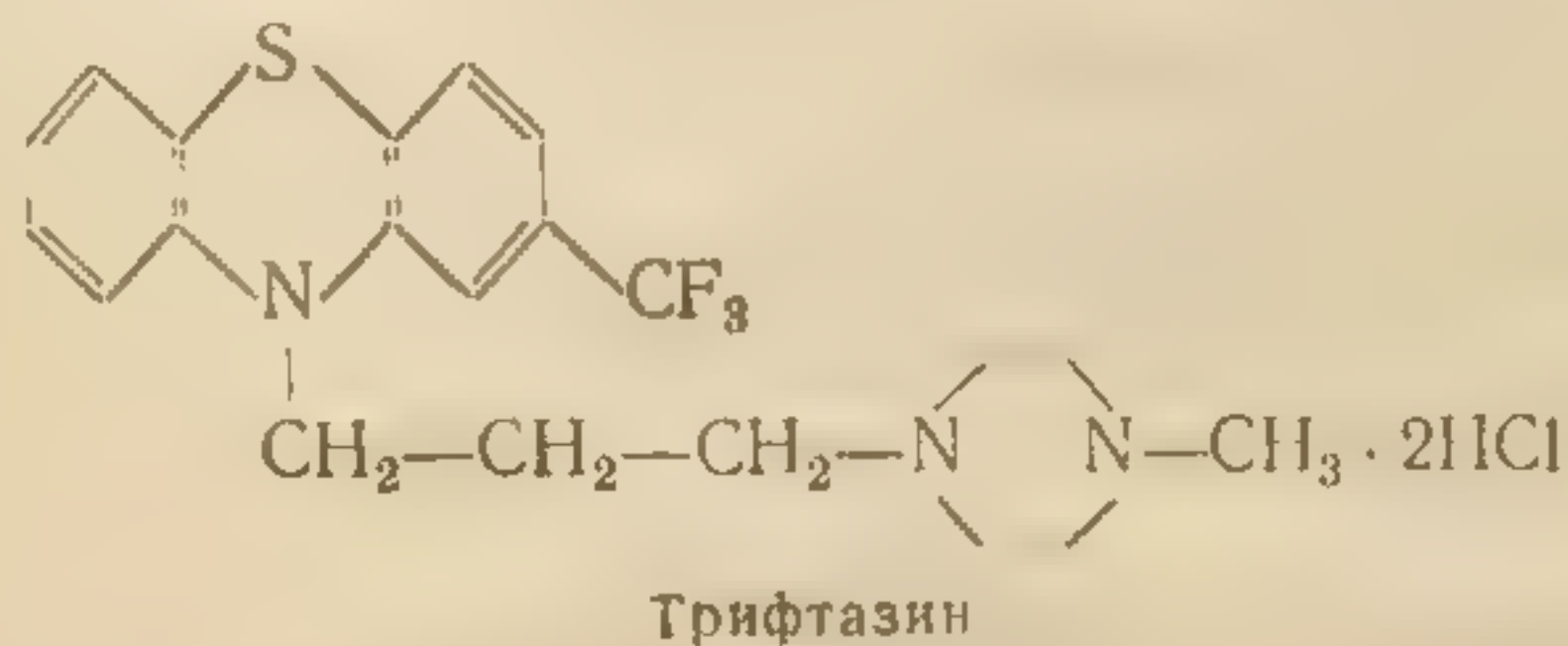
Метеразин отличается от аминазина наличием в боковой цепи в положении 10 пиперидинового ядра вместо диметиламина. Обладает в 2 раза более сильным антипсихотическим действием, но вместе с тем более выраженным побочным экстрапирамидным действием (паркинсоноподобная скованность, акинезия).

Седативное действие проявляется слабо, противорвотное действие выражено сильнее, чем у аминазина.

Этаперазин содержит в боковой цепи пиперазиновое кольцо, но в отличие от метеразина к этому кольцу присоединен не метильный, а оксиэтильный радикал.

Препарат обладает сильным антипсихотическим действием, во много раз превосходящим аминазин, и потому применяется

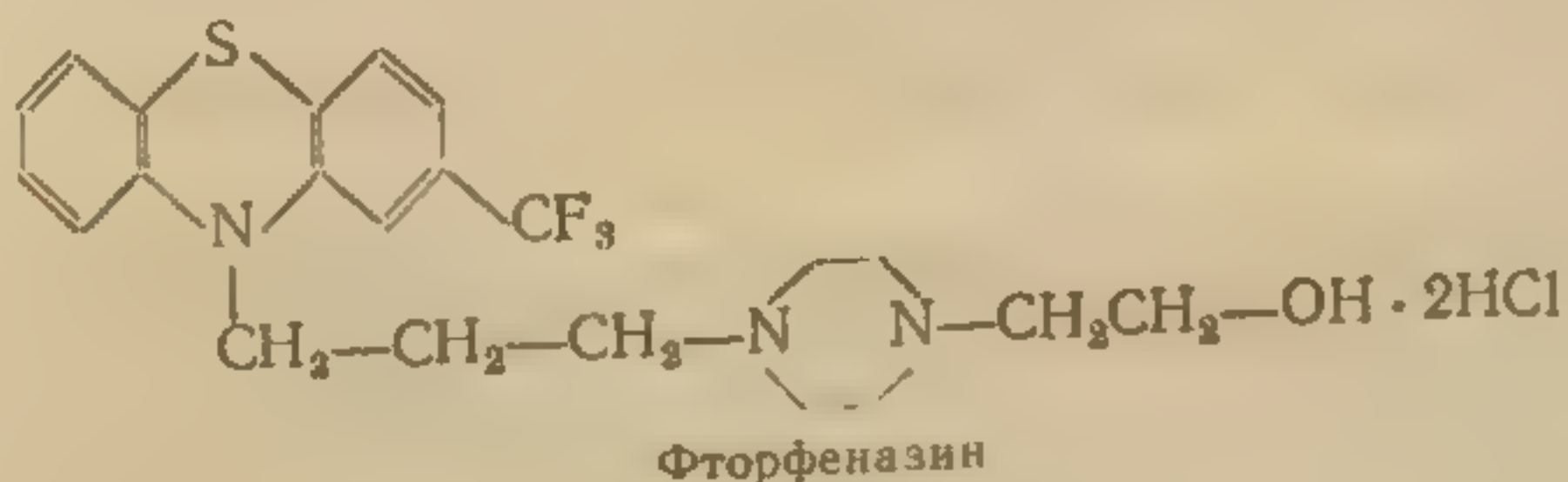
в сравнительно низких дозах. Вместе с тем он превосходит аминазин по силе побочного экстрапирамидного эффекта. Он обладает седативным действием, а также противорвотным, противосудорожным и потому показан при рвоте беременных.



Трифтазин отличается от аминазина наличием боковых цепочек, усиливающих действие производных фенотиазина (в положении 10 — группу, содержащую пиперазин, а в положении 2 — группу CF_3 , и соответственно этому относится к наиболее эффективным по антипсихотическому действию нейролептикам, по силе нейролептического действия превосходит аминазин раз в 20. Напротив того, седативное действие трифтазина значительно слабее, чем у аминазина, и потому он меньше потенцирует действие снотворных средств. Под влиянием трифтазина больные становятся более оживленными. Побочные экстрапирамидные эффекты (дрожание, скованность и акинезия) выражены даже сильнее, чем у аминазина.

Фторфеназин подобно трифтазину имеет как в положении 2, так и в положении 10 группы, усиливающие нейролептическое действие (группу CF_3 и пиперидиновую группу соответственно), и является самым сильным нейролептиком из всех широко применяемых производных фенотиазина. Седативное действие, так же как и побочное экстрапирамидное, выражено очень слабо.

В конце боковой цепи в положении 10 содержится гидроксил, позволяющий образовывать с органическими солями эстеры. Эстер фторфеназина с декановой кислотой — фторфеназин-деcanoат — обладает пролонгированным действием.

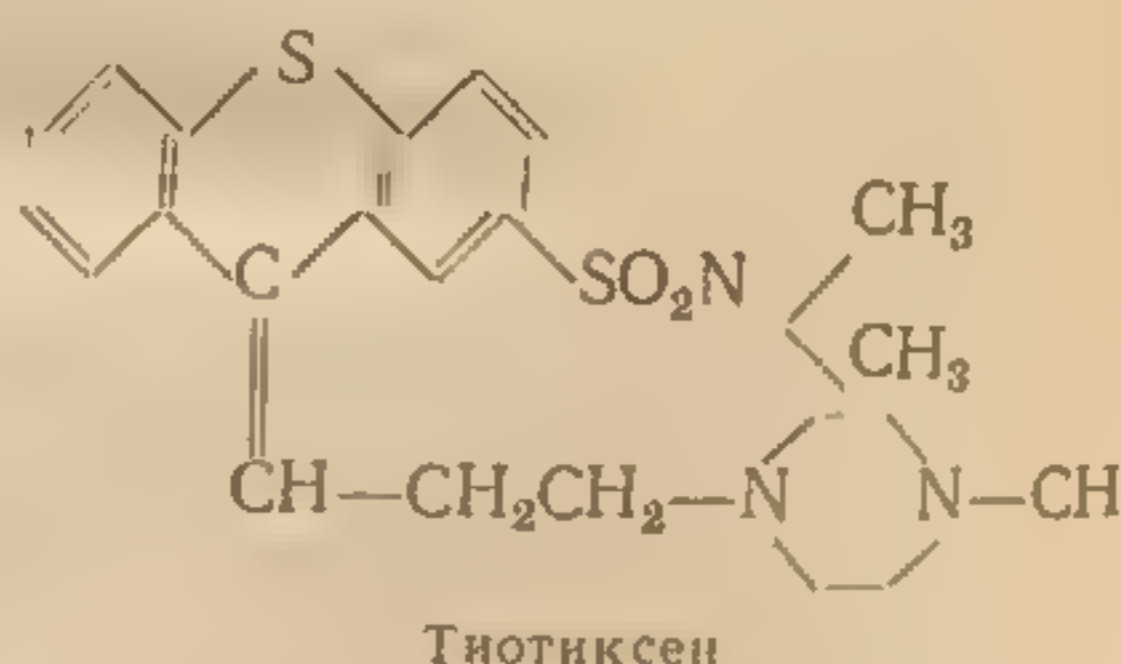
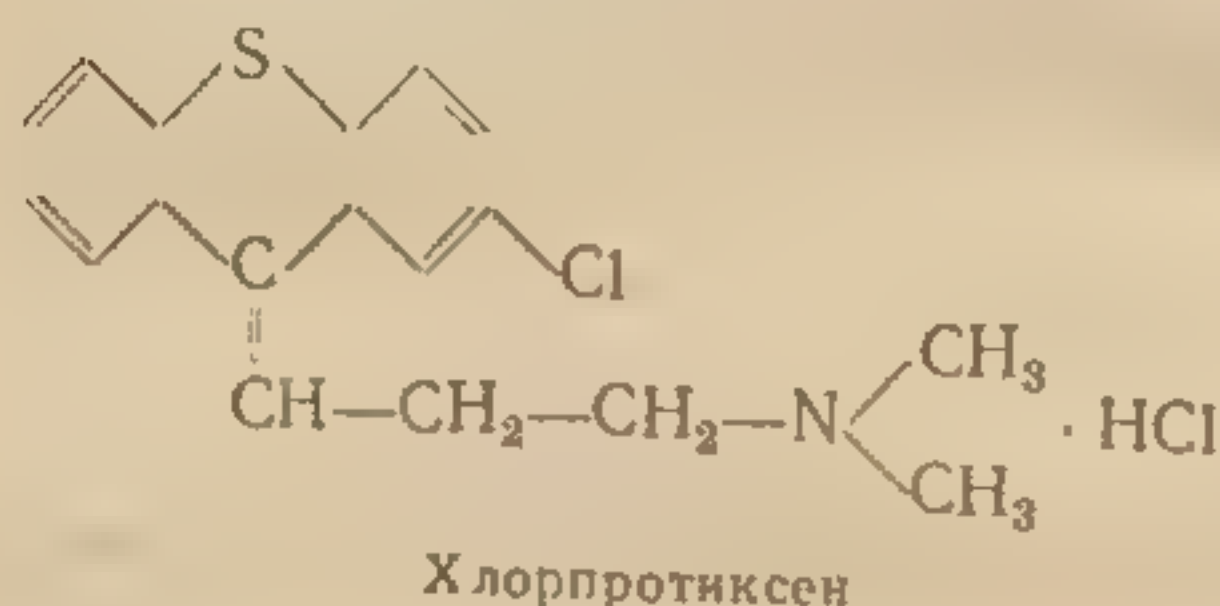


Производные тиоксантена

Близко к фенотиазиновым нейролептикам стоят антипсихотические средства производные тиоксантена. В молекуле этих

соединений в трехчленном ядре фенотиазина азот в положении 10 заменен углеродом (C). Цепочка, присоединенная к этому углероду, у наиболее активных антипсихотических производных тиоксанта содержит пиперазиновое кольцо. В положении 2 к углероду присоединены радикалы, имеющиеся в положении 2 и у некоторых фенотиазиновых производных, в частности Cl, SO₂, N(CH₃)₂ и CF₃.

К группе нейролептиков, производных тиоксанта, относятся хлорпротиксен и тиотиксен. Хлорпротиксен по действию похож на аминазин, к которому приближается и по структуре. Обладает сравнительно сильным седативным действием, вместе с тем, оказывает, как и аминазин, центральное адренолитическое действие, а также периферическое спазмолитическое и гипотермическое действие. Побочный экстрапирамидный эффект, как и у аминазина, выражен сильно.



Тиоксиксен — весьма активное антипсихотическое средство успешно применяемое в случаях резистентности по отношению к другим нейролептикам. Побочные эффекты сходны с аминазином.

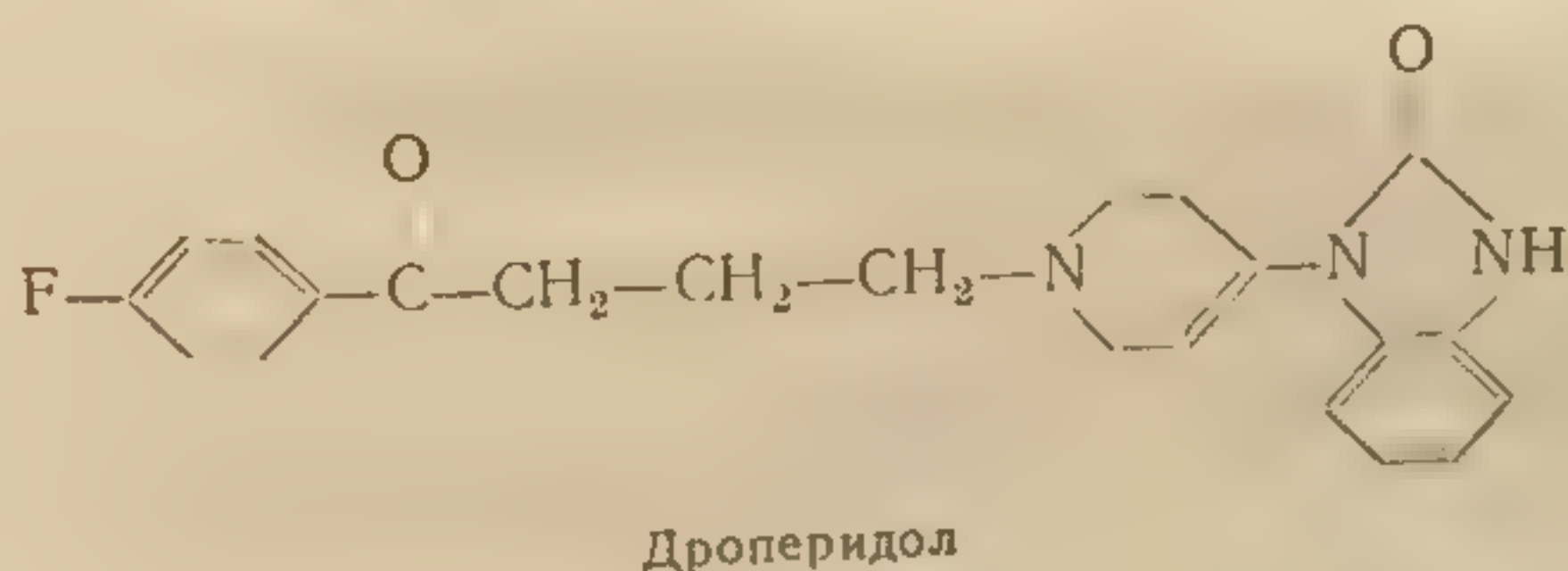
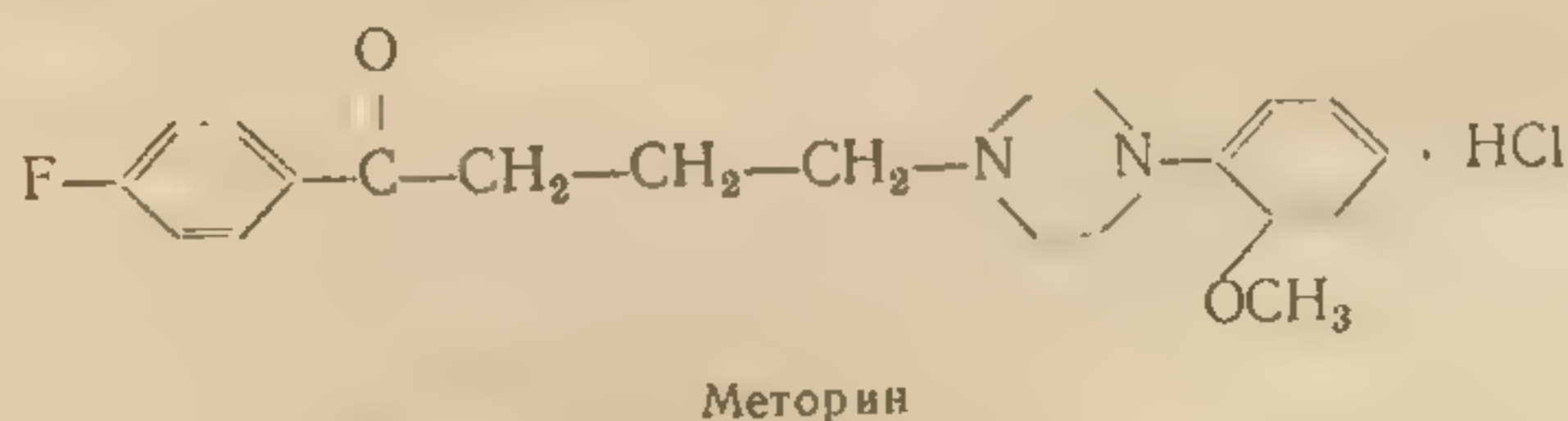
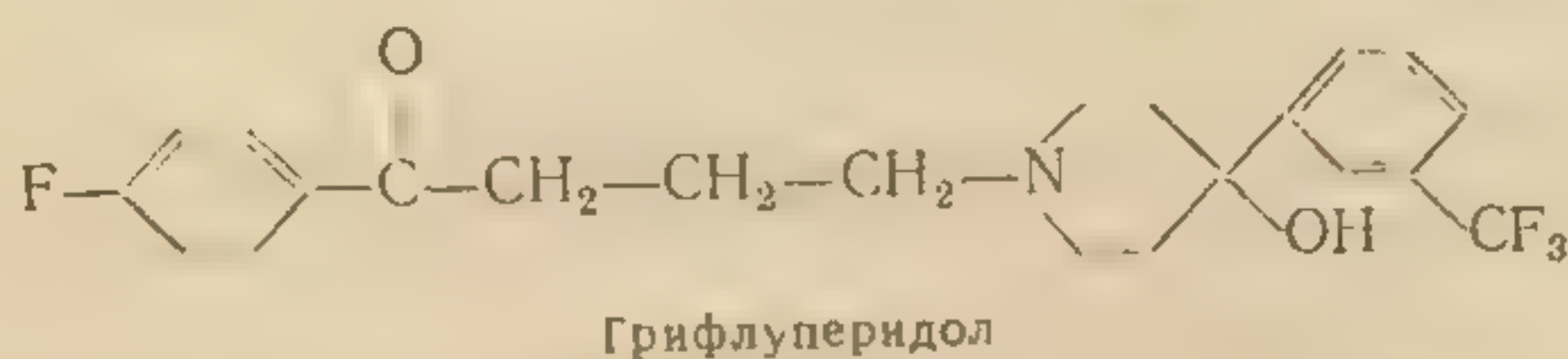
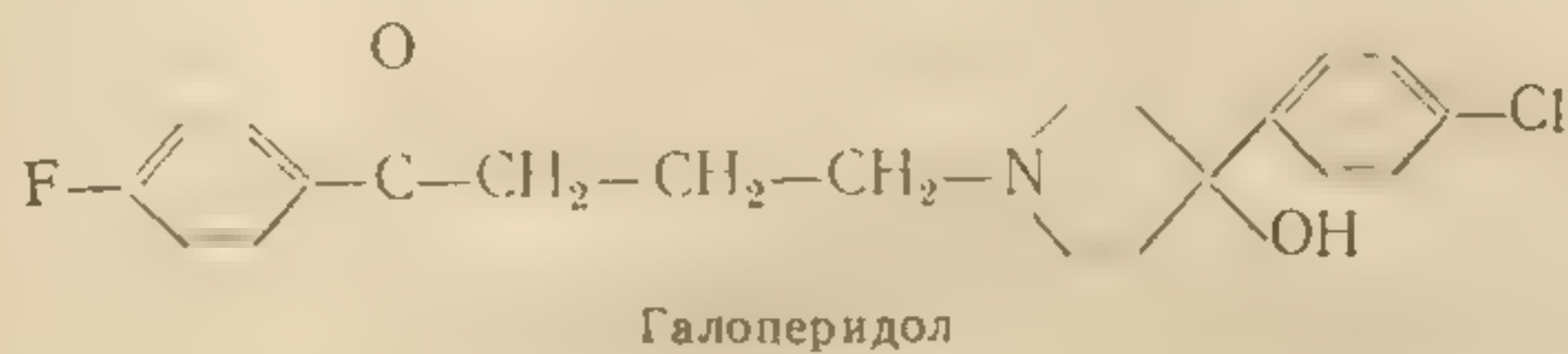
Производные бутирофенона

Особую группу нейролептиков представляют производные бутирофенона, т. е. масляной кислоты, в которой гидроксил заменен фенильным радикалом. Присоединение к фенильному кольцу в паразположении атома фтора, а к алифатической цепочке молекулы пиперидинового кольца дает ряд весьма активных антипсихотических средств, во главе которых стоит галоперидол.

Производные бутирофенона — одни из наиболее активных антипсихотических средств, успешно применяемых при шизофрении, особенно при гиперактивности и параноидных симптомах. На животных, помимо угнетения условных рефлексов избегания под влиянием галоперидола, наблюдается устранение стереотипии, вызванной фенамином, и рвоты, вызванной апоморфином. Последнее указывает, что галоперидол одной из точек приложения своего действия имеет так называемую «триггерную» зону продолговатого мозга. В малых дозах галопери-

дол подавляет спонтанную активность, а в больших вызывает каталепсию. Имеются данные, что галоперидол избирательно угнетает каудальную часть ретикулярной формации.

Анализ механизма действия галоперидола на молекулярном уровне позволяет заключить, что он блокирует дофаминовые рецепторы. К группе производных бутирофенона, кроме галоперидола, относятся трифлуперидол, меторин.

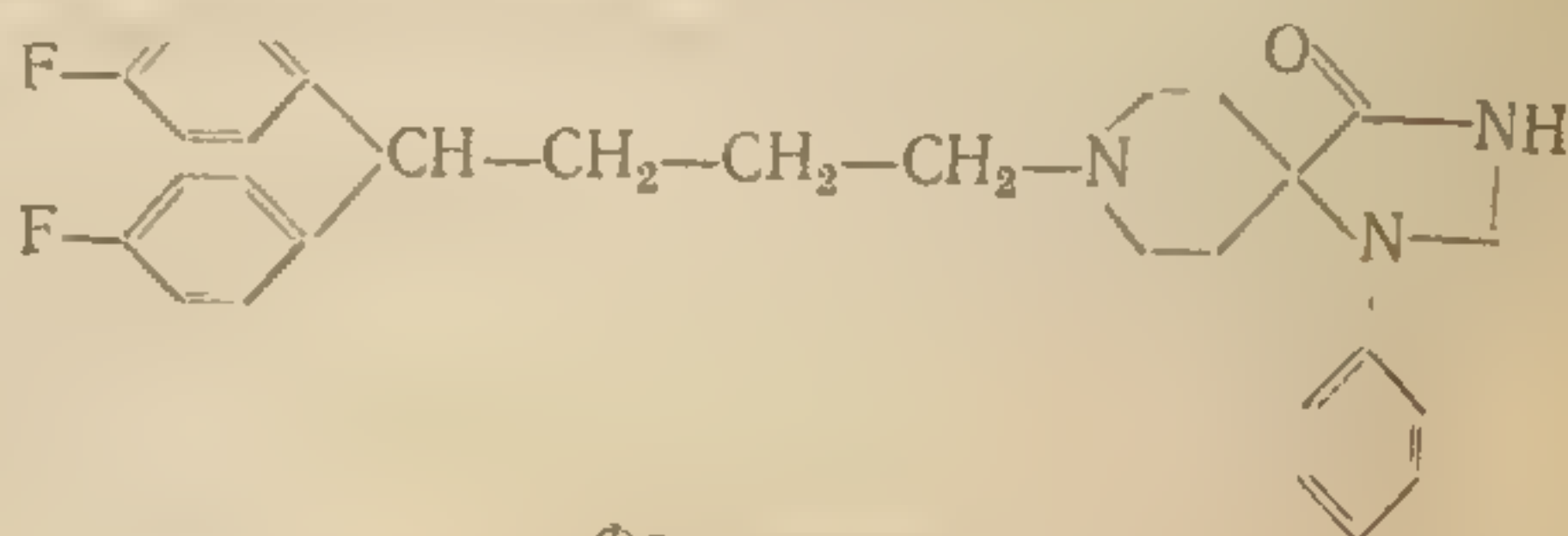


По своему антипсихотическому действию они близки к галоперидолу. Производным бутирофенона является также дроперидол.

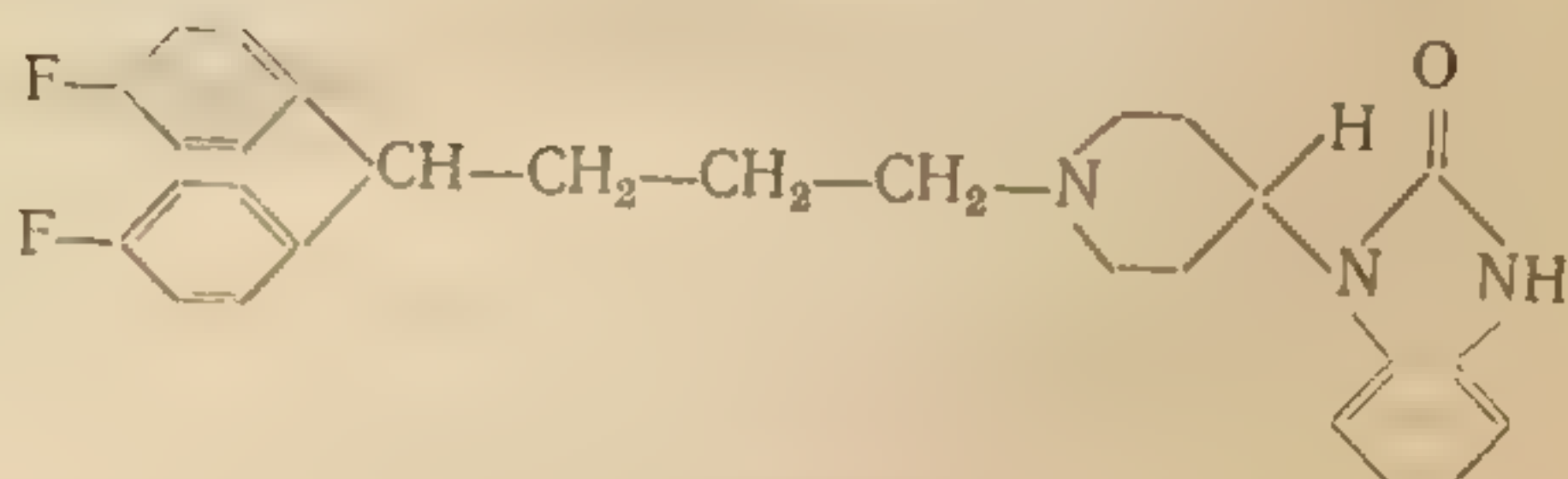
Дроперидол оказывает сильное, но кратковременное антипсихотическое действие и в настоящее время при психозах применяется редко. Широко применяется для нейролептанальгезии в комбинации с анальгетиками, особенно с фентанилом (см. «Наркотические анальгетики»).

Близкими к производным бутирофенона являются производные дифенилбутилпиперидина, применяемые в качестве антипсихотических средств. Их отличительной чертой по сравнению с группой галоперидола является продолжительность действия, почему они и применяются главным образом для поддерживающей терапии, когда необходимо длительное действие.

Седативное их действие мало выражено. К этим средствам относятся флуспирилен и пимозид.



Флуспирилен



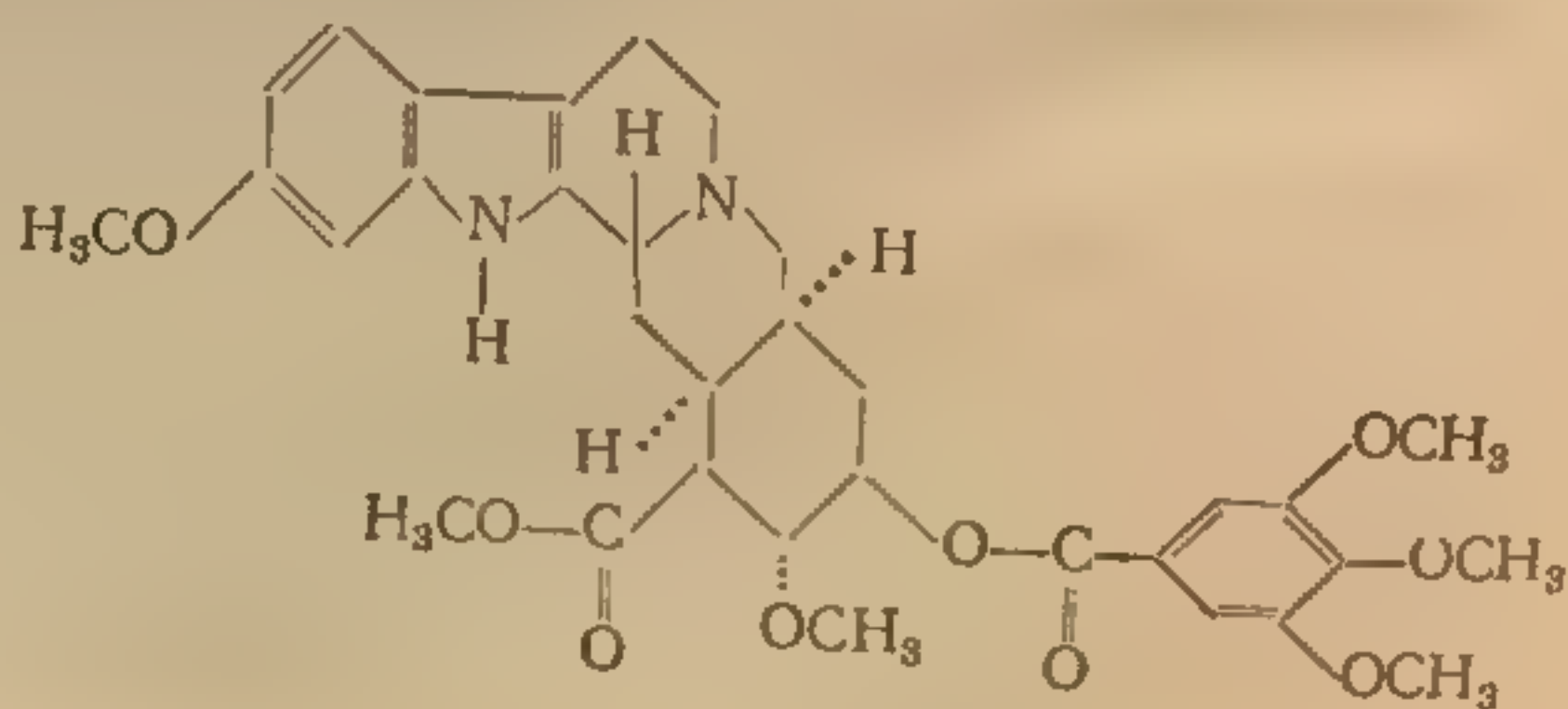
Пимозид

РЕЗЕРПИН

К антипсихотическим средствам относят резерпин — алкалоид индийского растения *Rauwolfia serpentina*. Это растение с древних времен применялось в индийской народной медицине при психозах, при укусах змеями, при бессоннице. В 1931 г. была опубликована статья двух индийских ученых об успешном применении раувольфии при гипертонии и психозах. Только спустя 23 года, в 1954 г., была опубликована статья известного американского психиатра Клейна о благоприятном действии раувольфии и выделенного из нее алкалоида резерпина при психозах.

В настоящее время резерпин и другие препараты раувольфии как антипсихотические средства применяются редко ввиду наличия большого количества других более активных антипсихотических средств. Более широко применяется резерпин как гипотензивное средство.

По химической структуре резерпин — производное индола и не имеет ничего общего с фенотиазиновыми производными и другими антипсихотическими средствами.



Резерпин

По своим фармакологическим свойствам резерпин сходен с аминазином, но и значительно отличается от него. Подобно аминазину резерпин понижает агрессивность животных и усиливает действие снотворных и наркотических средств, хотя сам не вызывает наркоза и глубокого сна. В отличие от аминазина резерпин оказывает возбуждающее действие на некоторые отделы мозга. Так, резерпин повышает болевую чувствительность и ослабляет болеутоляющее действие морфина. Судорожное действие ядов (коразола, стрихнина и др.) под влиянием резерпина усиливается. На вегетативные функции резерпин оказывает разнообразное действие: тонус симпатической нервной системы понижается, и кровяное давление падает, тонус же парасимпатической нервной системы, наоборот, повышается — наступает замедление сердечных сокращений и усиление желудочно-кишечной моторики и секреции.

Электроэнцефалографические изменения, вызываемые резерпином, также отличаются пестротой, и его действие не сопровождается появлением медленных волн, характерных для состояния общего покоя мозга.

Действие резерпина наступает не сразу, и даже при внутривенном его введении начинается лишь через 1 ч, достигает максимума через несколько часов и продолжается несколько дней. К моменту максимального действия концентрация его в крови и тканях уже значительно падает. Из этого следует, что транквилизирующий и гипотензивный эффекты резерпина принадлежат не ему самому, а тем последующим биохимическим сдвигам, которые развиваются в тканях после его воздействия.

Установлено, что через некоторое время после введения резерпина уровень норадреналина, дофамина и серотонина в тканях мозга понижается. Это понижение, зависящее от потери тканями способности связывать и удерживать моноамины, совпадает по времени с развитием транквилизирующего действия и является, по-видимому, непосредственной его причиной. Вещества, подавляющие активность аминоксидазы — фермента, катализирующего инактивацию норадреналина и серотонина, способствуют накоплению этих веществ в тканях мозга и, вместе с тем, препятствуют транквилизирующему действию резерпина и даже его извращают. Резерпин вызывает исчезновение норадреналина и серотонина не только в мозге, но и в других тканях. Уменьшение содержания норадреналина в окончаниях адренергических волокон ведет к нарушению передачи сосудосуживающих симпатических импульсов. С этим связан гипотензивный эффект резерпина, который, подобно транквилизирующему действию, развивается медленно и продолжается длительное время.

Симпатолитическое действие резерпина, зависящее от недостатка медиатора в нервных окончаниях, не сопровождается

блокированием адренореактивных систем, и чувствительность их к норадреналину и адреналину даже повышается.

Резерпин применяется в психиатрии как транквилизатор, хотя по глубине успокаивающего действия он уступает аминазину. Широко применяется резерпин как гипотензивное средство, особенно в тех случаях гипертонии, когда гипотензивный эффект желательно совместить с транквилизирующим действием.

При приеме больших доз резерпина, как и при аминазине, наблюдаются экстрапирамидные симптомы. Резерпин противопоказан при язвенной болезни, так как усиливает язвообразование и может вызвать желудочное кровотечение.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ АФФЕКТИВНЫХ, МАНИАКАЛЬНЫХ И ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

Средства, устраняющие депрессивные состояния, называют антидепрессантами. К ним относятся соли лития, так называемые трициклические антидепрессанты (имизин и др.), ингибиторы аминоксидазы.

Соли лития

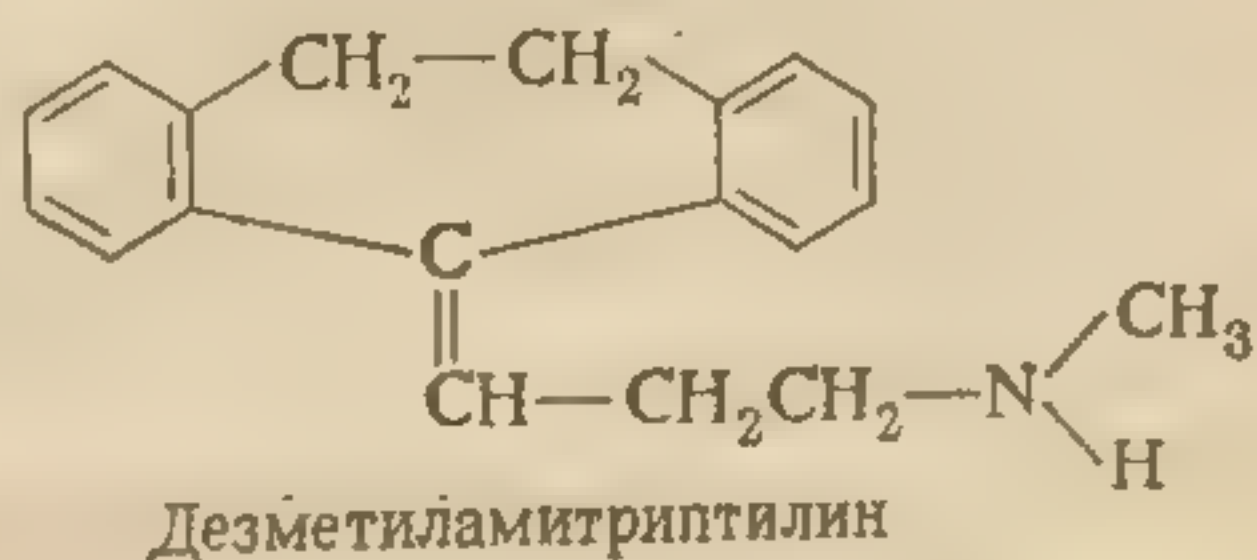
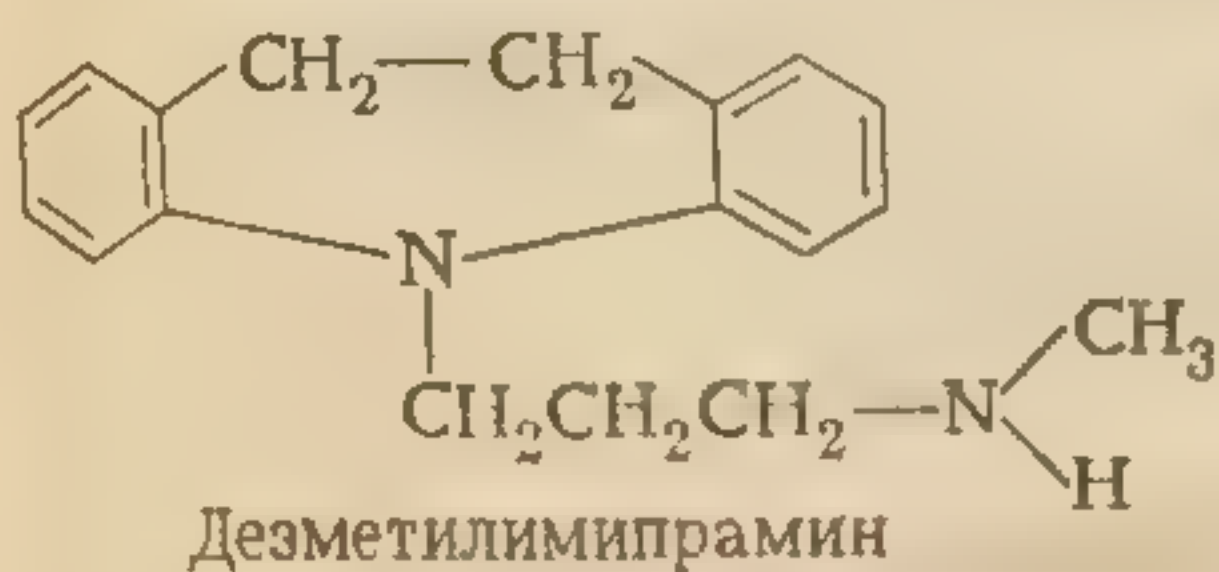
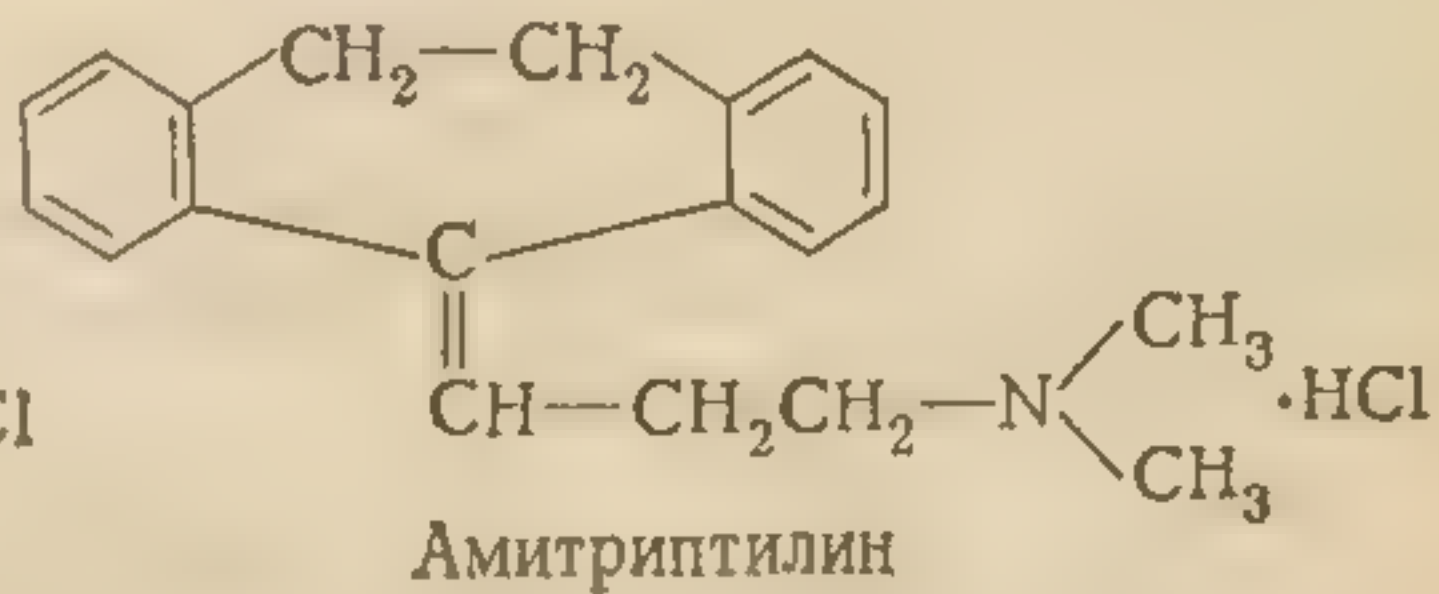
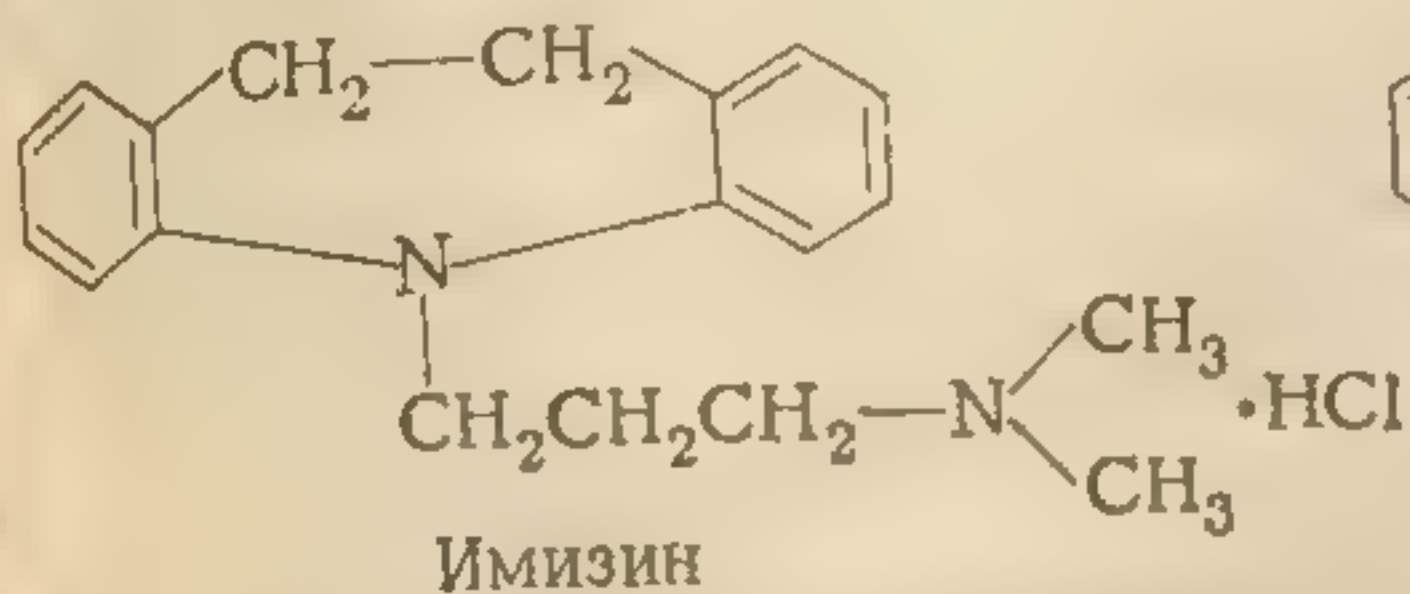
На психику здоровых людей литий в терапевтических дозах не оказывает ни возбуждающего, ни успокаивающего действия. Успокаивающее его действие проявляется лишь у больных с маниакальным расстройством как при маниакально-депрессивном психозе, так и при униполярной мании. Поддерживающая терапия литием устраняет не только стадии маниакального расстройства, но и чередующуюся с ним депрессию. У здоровых людей литий не оказывает снотворного действия, но восстанавливает сон, нарушенный при маниакальных приступах.

Под влиянием лития изменяется обмен моноаминов в ткани мозга. Литий повышает выделение серотонина и норадреналина в щели центральных синапсов, усиливает их обратный захват и согласно некоторым данным увеличивает синтез серотонина. Предполагается, что это влияние лития на обмен моноаминов объясняет терапевтическое действие при маниакально-депрессивных психозах, но точных доказательств этого нет. На обмен дофамина в мозге литий не действует.

Литий быстро всасывается слизистой кишечника и выводится почками. Всасывание лития усиливается при недостатке ионов натрия и задерживается при его избытке, которое способствует выделению ионов лития почками. Поэтому при бессолевой диете литий следует назначать с осторожностью. Наоборот, при отравлении литием рекомендуется вместе с назначением диуретиков давать воду с большим количеством хлористого натрия.

Трициклические антидепрессанты

К группе трициклических антидепрессантов относятся имизин (синонимы — имипрамин, тофранил, мелипрамин), амитриптилин и их деметилированные производные.



Первый представитель этой группы — имизин (имипрамин) — был синтезирован в расчете на то, что он по сходству строения с фенотиазиновыми производными будет обладать нейроплегическими свойствами. Однако при клиническом его испытании был неожиданно обнаружен его антидепрессантный эффект. Затем последовал синтез веществ, более или менее близких по строению с имизином, и был найден ряд препаратов, также обладающих антидепрессантным действием. Среди этих веществ следует указать на амитриптилин, отличающийся от имизина тем, что в трициклической группе азот заменен углеродом. Антидепрессантным действием обладают вторичные амины дезметилимипрамин и дезметиламиптриптилин, не имеющие, однако, преимуществ перед исходными веществами.

При всестороннем фармакологическом обследовании имизина было обнаружено, что он является одним из самых эффективных средств, задерживающих обратный захват норадреналина окончаниями симпатических нервов в селезенке, сердце и других органах. Благодаря этому под влиянием имизина количество норадреналина в синаптических щелях увеличивается и передача симпатических импульсов усиливается. На срезах мозга, погруженных в питательную жидкость, содержащую норадреналин, а также в опытах с введением «меченого» норадреналина в желудочки мозга было показано, что имизин задерживает «обратный» захват норадреналина и в ткани мозга. Имизин эффективно снимает угнетение, вызванное резерпином, повышая содержание в мозге норадреналина, сниженное резерпином. Такое же действие на судьбу норадреналина оказывают и другие трициклические антидепрессанты. Эти факты легли в основу предположения, что антидепрессантное действие веществ

группы имизина объясняется повышением количества медиатора в центральных адренергических синапсах, что ведет к усилению центральных адренергических импульсов. Однако эту гипотезу нельзя считать вполне доказанной.

Имизин и другие трициклические антидепрессанты задерживают обратный захват не только норадреналина, но также дофамина и серотонина нейронами, содержащими эти моноамины. Следовательно, действие веществ группы имизина, как и действие ингибиторов аминоксидазы и резерпина, может объясняться не только их влиянием на метаболизм норадреналина, но и на обмен серотонина или дофамина.

Ввиду большой биологической активности серотонина «серотониновая» гипотеза психических заболеваний и психотропных средств весьма вероятна. Поскольку нет определенных данных о том, обмен каких моноаминов и как изменен при различных аффективных заболеваниях, трудно решить, чем объясняется действие психотропных средств: их влиянием на обмен норадреналина или на обмен серотонина.

Если психотропное действие резерпина, ипразида и имизина объяснять их влиянием на судьбу норадреналина, приходится признать, что повышение адренергической передачи под влиянием ипразида и имизина ведет к повышению активности головного мозга, а понижение резерпином адренергической передачи ведет к депрессии. Такому представлению, как уже говорилось выше, противоречат данные, согласно которым микроинъекции норадреналина в мозг в большинстве случаев вызывают не возбуждение, а угнетение. Однако это противоречие может быть объяснено различной чувствительностью и различной физиологической ролью центральных α - и β -рецепторов.

Судя по опытам, выполненным в нашем отделе группой Ю. С. Бородкина, прямое центральное возбуждение, вызываемое норадреналином, зависит преимущественно от его влияния на β -рецепторы. Возможно, что эндогенный норадреналин-медиатор действует сильнее на β -рецепторы в центральных синапсах по сравнению с норадреналином, введенным извне. Такая же разница в действии эндогенного и экзогенного норадреналина, вероятно, имеется и в адренергических синапсах сердца.

Следует отметить, что «серотониновая» гипотеза психических заболеваний вызывает те же возражения, что и «норадреналиновая»: и серотонин, и норадреналин при микроинъекциях в мозг в большинстве случаев вызывают не возбуждение, а угнетение.

Хотя обе эти гипотезы в настоящее время не являются строго обоснованными, они представляют несомненный интерес, открывая путь для выяснения биохимического механизма действия психотропных средств, влияющих на метаболизм моноаминов в центральной нервной системе.

Назначаются имизин и другие трициклические антидепрессанты при депрессивных состояниях. У больных, находящихся

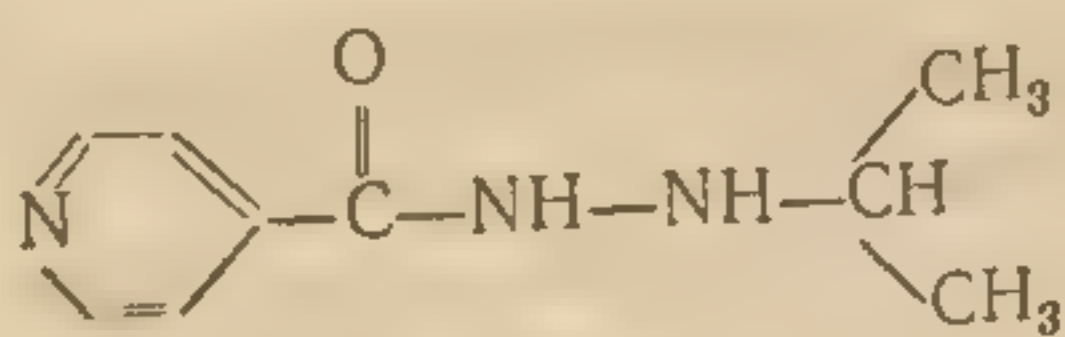


Клинические наблюдения
тз перед другими про
дает заметным возбу
обенно выраженным у
аминоксидазы — ф
еротонин. Было обра
ипразида и резерпи
Резерпин — седативн
аденалина в тканях, в
рессантное средство, в
норадреналина.
Резерпин и ипризид
действию: ипризид эф
ме резерпином. След
между резерпином и
ческом действии.
Согласно данным
ИЭМ АМН СССР [3]
ипризид предупрежда
слистой желудка.
Под влиянием ин
ложение норадренали
ских нервов и проне
Вслед за получением

в состоянии депрессии, имизин улучшает настроение, снимая депрессию. Эффект наступает медленно, и обычно должны пройти 2—3 нед ежедневного приема, чтобы наступило явное улучшение. Вероятно, к этому времени наступает должная нормализация обмена моноаминов в мозге.

Ингибиторы аминоксидазы как антидепрессантные средства

Антидепрессантным действием обладают ингибиторы аминоксидазы (моноаминоксидаза, МАО) — фермента, инактивирующего норадреналин, особенно находящийся в аксоплазме симпатических терминалей, путем его оксидативного дезаминирования. Первым ингибитором аминоксидазы был ипразид. Имеющий близкое структурное сходство с некоторыми противотуберкулезными препаратами, в частности с тубазидом, ипразид был синтезирован в расчете на применение при туберкулезе.



Ипразид

Клинические наблюдения показали, что, не имея преимуществ перед другими противотуберкулезными препаратами, он обладает заметным возбуждающим действием на головной мозг, особенно выраженным у депрессивных больных, тормозит действие аминоксидазы — фермента, разрушающего норадреналин и серотонин. Было обращено внимание на противоположное действие ипразида и резерпина.

Резерпин — седативное средство, понижает содержание норадреналина в тканях, в частности в мозге, а ипразид — антидепрессантное средство, вызывает повышение содержания в мозге норадреналина.

Резерпин и ипразид — антагонисты по своему центральному действию: ипразид эффективно устраняет угнетение, вызываемое резерпином. Следует отметить, что такой же антагонизм между резерпином и ипразидом проявляется и в их периферическом действии.

Согласно данным, полученным в отделе фармакологии ИЭМ АМН СССР [Заводская И. С. и Ходжаев Б. Р., 1964], ипразид предупреждает вызываемое резерпином изъязвление слизистой желудка.

Под влиянием ингибиторов аминоксидазы тормозится разложение норадреналина в аксоплазме окончаний адренергических нервов и происходит повышение содержания в достаточно очищенном. Вслед за получением аминоксидазы (в достаточно очищенном виде) опытами *in vitro* было обнаружено, что ее образо-

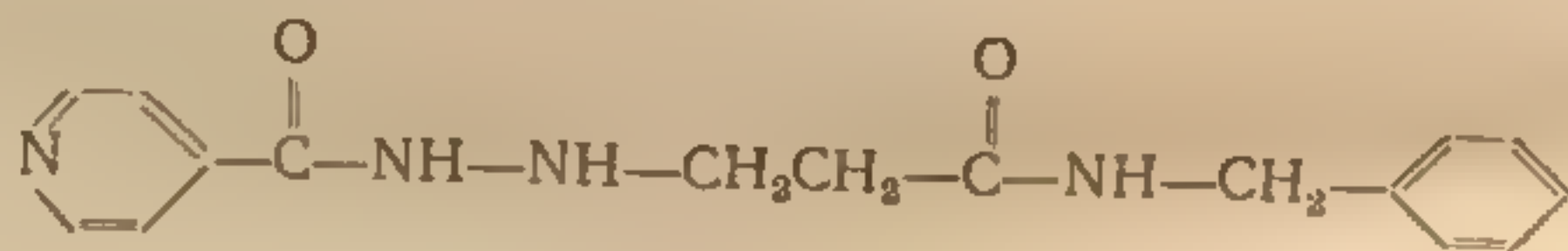
вание можно снизить многими нейротропными средствами, в частности эфедрином. Это дало основание объяснять адреномиметическое действие эфедрина его антиаминоксидазными свойствами. Однако в дальнейшем было установлено, что вещества, обладающие значительно более сильным антиаминоксидазным действием, чем эфедрин, не обладают его периферическим действием, а это заставило усомниться в том, что антиаминоксидазные свойства действительно являются причиной адреномиметического действия эфедрина. Сейчас считается, что эфедрин, подобно другим адреномиметикам непрямого действия, вытесняет норадреналин из нервных окончаний в синаптическую щель, чем в основном и объясняется периферическое адреномиметическое действие эфедрина.

Важной особенностью ингибиторов аминоксидазы является их центральное возбуждающее, так называемое «антидепрессантное» действие.

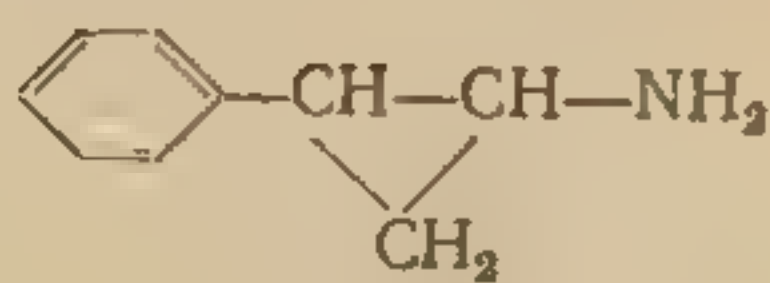
К ингибиторам аминоксидазы относятся вещества, имеющие различную химическую структуру. Некоторые из них, как ипразид и ниаламид, являются производными гидразина. Трансамин по своей структуре близок к фенамину. Индопан, производное индола, представляет собой метилтриптамин, т. е. имеет структуру, близкую к серотонину.

Очевидно, все эти вещества атакуют аминоксидазу в различных точках ее молекулы, т. е. имеют различный молекулярный механизм действия. В связи с этим они обладают различной длительностью и силой действия. Производные гидразина, ипразид и ниаламид, оказывают наиболее длительный и малообратимый антиаминоксидазный эффект (до 7 дней после однократного приема).

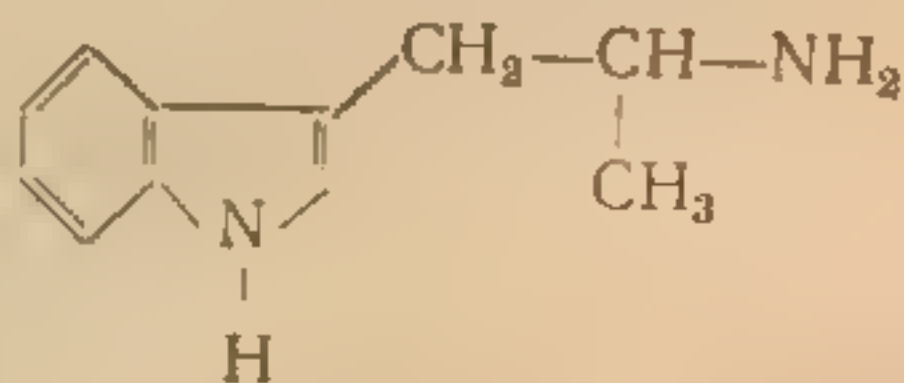
Действие трансамина продолжается около 12 ч. Индопан же является сравнительно слабым антиаминоксидазным средством кратковременного действия. Возможно, что антидепрессантные свойства индопана зависят не столько от торможения аминоксидазы, сколько от прямого или косвенного действия на серотониновые рецепторы.



Ниаламид



Трансамин



Индопан

Накопившиеся факты привели к очень вероятному предположению, что центральное антидепрессантное действие ипразида объясняется его влиянием на обмен норадреналина в ткани мозга, ведущее к усилению адренергических импульсов в центральных синапсах.

Противоположное действие ипразида и резерпина на содержание норадреналина в мозге и на поведение больных послужило главным основанием для так называемой «пирокатехинаминовой гипотезы» аффективных расстройств психики, согласно которой гиперфункция адренергических центральных нейронов приводит к маниакальным состояниям, а их гипофункция — к депрессии. Однако механизм антидепрессантного действия ипразида остается спорным. Согласно существующим представлениям, угнетение аминоксидазы предохраняет норадреналин от инактивации в аксоплазме, но нет твердых доказательств, усиливается ли при этом выход медиатора в синаптическую щель. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что под влиянием ингибиторов аминоксидазы периферические симпатические импульсы не усиливаются, а, наоборот, ослабляются. С другой стороны, благодаря угнетению аминоксидазы происходит накопление в мозге не только норадреналина, но и серотонина, который также является моноамином и дезаминируется аминоксидазой.

Влияние ипразида и резерпина на психически больных может быть истолковано с точки зрения не только «пирокатехинаминовой», но и «серотониновой» гипотезы этих заболеваний. Ипразид — наиболее изученный ингибитор аминоксидазы, обладающий антидепрессантным действием. Но в настоящее время вследствие наличия у него вредного действия на печень он в лечении психических заболеваний уступает место другим препаратам этой группы.

Все известные до сих пор ингибиторы аминоксидазы не лишены токсичности, что, очевидно, связано с важной физиологической ролью этого фермента. К симптомам острой интоксикации относятся признаки возбуждения центральной нервной системы — дрожание, галлюцинации, гиперпирексия и судороги. При хронической интоксикации к наиболее серьезным явлениям относится поражение печени.

В заключение главы об антипсихотических и антидепрессантных средствах следует коснуться вопроса о связи между их химическим строением и фармакологическим действием.

Антипсихотические средства, обладающие сходными фармакологическими свойствами, значительно отличаются друг от друга по своему химическому строению. Так, производные бутирофенона, близкие по антипсихотическому действию к фенотиазиновым производным, очень далеки от них по химическому строению. Совершенно иную структуру имеет резерпин, оказывающий антипсихотическое действие. По своему эффекту инги-

биторы аминоксидазы и трициклические антидепрессанты весьма сходны, хотя структура и механизм действия у них совершенно различны.

Отсутствие общих химических свойств, характерных для антипсихотического, так же как и для антидепрессантного действия, свидетельствует о том, что в центральной нервной системе нет однозначных рецепторов, реакция с которыми положительно воздействовала бы на психотические процессы. Однако большинство антипсихотических и антидепрессантных средств имеет сходство по механизму своего действия. Наиболее эффективные из них воздействуют на чувствительность к катехоламинам или вмешиваются в их обмен и меняют активность.

Так, фенотиазиновые антипсихотические средства (аминазин и др.) являются адренолитиками, антагонистически подавляют стимулирующее действие дофамина на аденилциклазу и тем самым повышают уровень циклического 3',5'-АМФ в тканях мозга. Адренолитические свойства и способность угнетать вызываемую дофамином стимуляцию аденилциклазы присущи также галоперидолу и другим антипсихотическим средствам — производным бутирофенона.

Хорошо известно адренолитическое и дофаминолитическое действие резерпина, который препятствует захвату и хранению катехоламинов в пресинаптических симпатических волокнах и этим понижает уровень норадреналина и дофамина в ткани мозга. Таким же образом влияет резерпин и на серотониновый обмен.

Сопоставляя все эти данные, можно прийти к очень вероятному предположению, что действие антипсихотических средств объясняется их способностью понижать активность в мозге катехоламинов или серотонина. Есть основание полагать, что и действие антидепрессантов объясняется их влиянием на биогенные амины (катехоламины и серотонин). В пользу этого представления говорит способность трициклических антидепрессантов повышать содержание активного норадреналина и серотонина в мозге. Так же влияют на их уровень ингибиторы аминоксидазы — фермента, разрушающего катехоламины и серотонин.

Приведенные факты дают общее объяснение лечебному действию антипсихотических средств и антидепрессантов и послужили основанием для гипотезы о роли биогенных аминов в происхождении психозов, маниакального состояния и депрессии.

Как известно, нет методов, позволяющих вызвать у животных заболевания, адекватные психозам у человека. Это лишает возможности в экспериментах на животных находить лечебные антипсихотические средства. Для косвенной оценки антипсихотических средств пользуются их влиянием на вызываемую феномином гипертермию и каталептическое состояние. Антидепрессантные свойства веществ оцениваются по их возбуждаю-

шему действию на синапсы, угнетенные резерпином. Однако эти косвенные методы имеют ограниченное значение.

Следует напомнить, что антипсихотическое и антидепрессантное действие наиболее эффективных средств было открыто неожиданно у веществ, синтезированных и введенных в клинику по другим показаниям (аминазин как противогистаминное средство, галоперидол как анальгетик, ипразид как противотуберкулезный препарат, имизин как нейролептик). Надо надеяться, что более глубокое раскрытие биохимических основ психических заболеваний откроет более надежные пути направленного синтеза антипсихотических средств.

ПРЕПАРАТЫ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Аминазин (Aminazinum), хлорпромазина гидрохлорид. Бесцветный или слегка кремовый порошок, легко растворимый в воде. Аминазин применяется при психических заболеваниях внутрь в виде драже (по 0,025, 0,05 и 0,1 г). Для внутривенного и внутримышечного введения он отпускается в ампулах по 1, 2 и 5 мл 2,5 % раствора. Высшие дозы для взрослых: внутрь — разовая 0,3 г, суточная — 1,5 г; внутривенно — разовая 0,1 г, суточная — 0,25 г. Аминазин в анестезиологии применяется для введения в наркоз внутривенно или внутримышечно в сочетании с антигистаминными препаратами (димедрол и др.), с наркотическими анальгетиками (промедол и др.). После приема аминазина, особенно внутривенно, ввиду возможной ортостатической гипотензии больному следует сохранять положение лежа и избегать резкого подъема.

Пропазин (Pgorazinum). Белый, слабо-желтоватый порошок, легко растворимый в воде. Применяется как антипсихотическое средство внутрь, внутривенно и внутримышечно. Внутрь в виде таблеток по 0,025, 0,05 и 0,1 г 2—4 раза в день, высшие дозы: разовая — 0,25 г, суточная — 2 г. Внутримышечно по 0,05—0,15 г 2—3 раза в день в 2,5 % растворе, разведенном в 5 мл 0,5 % раствора новокаина. Высшие дозы: разовая — 0,15 г, суточная — 1,2 г. Для внутривенного введения 1—2 мл 2,5 % раствора, разведенного в 20 мл 5 % раствора глюкозы.

Тиоридазин (Thioridazinum). Выпускается в виде драже по 0,01, 0,025, 0,1 г. Назначается по 0,05—0,15 г в сутки, в более тяжелых случаях — по 0,15—0,6 г в сутки.

Метеразин (Metherazinum). Белый или слегка желтоватый порошок, практически нерастворимый в воде. Назначается внутрь в таблетках по 0,005 и 0,025 г.

Этаперазин (Aethaperazinum). Белый или слегка сероватый порошок, хорошо растворимый в воде. Назначается внутрь при психозах в виде таблеток по 4, 6, 10 мг, до 30—40 мг в сутки, а как противорвотное средство — 4—8 мг 2—3 раза в сутки.

Трифтазин (Triftazinum), синоним — стелазин. Белый или слегка зеленоватый порошок, легко растворимый в воде. Назначается при психозах внутрь от 1 до 3 мг на прием при суточной дозе до 30—80 мг. Внутримышечно 1—2 мг при общей суточной дозе 6—8 мг. Как противорвотное — по 1—4 мг в день. Форма выпуска — таблетки по 1, 5, 10 мг и ампулы по 1 мл 0,2 % раствора.

Фторфеназин (Phthorphenazinum). Растворимый в воде порошок. При психозах назначается внутрь, начиная с 1—2 мг с постепенным повышением дозы до 20—30 мг в сутки. Внутримышечно — начиная с 0,5 мл 0,25 % раствора до 9 мл в сутки. Выпускается в таблетках по 1, 2,5, 5 мг и в ампулах по 1 мл 0,25 % раствора.

Фторфеназин — деканоат. Эстер предыдущего препарата с декановой кислотой обладает пролонгированным действием. Вещество в масле вводится внутримышечно (12,5—25 мг) в 1,25 % растворе, действует в течение 2 нед.

Производные тиоксантена. Хлорпротиксен (Chlorprothixenum). При лечении психозов назначается внутрь или внутримышечно по 10—25—50 мг в день в 3—4 приема. Как противорвотное средство — по 12,5—25 мг внутримышечно на прием.

Производные бутирофенона. Галоперидол (Haloperidolum). При психозах применяется внутрь в виде таблеток по 1,5—3 мг до 15 мг в день и для купирования психомоторного возбуждения — внутримышечно по 2—5 мг в 0,5 % растворе 2—3 раза в сутки. Как противорвотное — внутрь 1,5—2 мг.

Дроперидол (Droperidolum). Применяется для нейролептанальгезии в сочетании с анальгетиком фентанилом. Вводится внутримышечно или медленно внутривенно из расчета по 0,1 мг/кг каждого.

Трифлуперидол (Trifluoperidolum). Выпускается в виде таблеток по 0,5 мг и в виде 0,1 % раствора во флаконах для приема внутрь и ампул по 1 мл 0,25 % раствора для парентерального введения. При психозах принимается внутрь, начиная с 0,25—0,5 мг в день. Суточная доза — 2—6 мг.

Меторин (Methorinum). Назначается внутримышечно и внутрь: внутримышечно — 20—40 мг (5—10 мл, 0,4 % раствора), внутрь в таблетках по 20 мг; среднесуточная доза — 150 мг.

Резерпин (Reserpinum). Белый или желтоватый кристаллический порошок, мало растворимый в воде. При психозах назначается внутрь в виде таблеток по 0,25 мг до 10 мг в сутки. Выпускается в виде таблеток (по 0,1—0,25 мг). Высшие дозы: разовая — 2 мг, суточная — 10 мг. При гипертонической болезни резерпин назначается начиная с 0,1—0,25 мг в сутки.

Лития карбонат (Lithii carbonas). Как средство при маниакальном состоянии применяется в виде таблеток внутрь, начиная с 0,6—0,9 г в день.

Трициклические антидепрессанты. Имизин (Imizinum). Белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде. Назначается внутрь по 0,05—0,075 г в день, до 0,3 г в сутки. В тяжелых случаях депрессант комбинируется: внутримышечные инъекции, начиная с 25 мг в 1,25 % растворе с приемом внутрь 1—2—3 раза в сутки. Высшие дозы для взрослых: внутрь — разовая 0,1 г, суточная — 0,3 г; внутримышечно — разовая 0,05 г, суточная — 0,2 г.

Амитриптилин (Amitriptylinum), синоним — триптизол. Форма выпуска — таблетки по 0,025 г, ампулы по 2 мл 1 % раствора, 3—4 приема в день. Кроме антидепрессантного, обладает седативным и холинолитическим действием.

Ингибиторы аминоксидазы. Ипразид (Iprazidum), синоним — ипрониазид. Слегка желтоватый порошок, легко растворимый в воде. Назначается внутрь по 20—30 мг в день в 2 приема с увеличением дозы до 150 мг в сутки.

Ниаламид (Nialamidum). Белый мелкозернистый порошок, мало растворимый в воде. Назначается внутрь в таблетках по 25 мг 2—3 раза в день. Курс лечения — до 6 нед. Эффект обычно наступает через 1—2 нед.

Глава XV

СЕДАТИВНЫЕ И ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Особую группу нейротропных средств составляют вещества, успокаивающие центральную нервную систему. К седативным средствам относятся получившие широкое применение еще в прошлом веке, на заре современной нейрофармакологии, соли брома и препараты валерианы.

Соли брома

Бромиды обязаны своим успокаивающим действием фармакологической активности ионов брома. Органические недиссоциирующие соединения брома характерным для бромидов успокаивающим действием не обладают. Сущность успокаивающего действия бромидов была вскрыта работами И. П. Павлова и его учеников методом условных рефлексов.

В 1910 г. ученик И. П. Павлова П. Н. Никифоровский опубликовал диссертацию, посвященную фармакологии условных рефлексов. Им было доказано, что под влиянием бромидов усиливаются в коре мозга процессы торможения. Главным пока-

зателем интенсивности процессов торможения является быстрое угасание условных рефлексов и образование условных тормозных рефлексов, отдифференцированных от положительных рефлексов.

П. Н. Никифоровский показал, что при введении собаке бромистого натрия процесс угасания рефлексов ускоряется. Им было показано также, что под влиянием бромидов ускоряется процесс дифференцировки раздражителей. Данные, полученные И. П. Павловым и его сотрудниками, совершенно по-новому объяснили успокаивающее действие бромидов, которое прежде связывалось не с усилением торможения процессов, а с понижением возбудимости центральной нервной системы.

Лечебное значение бромидов при нарушении функции коры головного мозга было доказано И. П. Павловым в опытах на собаках с экспериментальной патологией высшей нервной деятельности.

Случаем, послужившим толчком к развертыванию этих работ, явилось, как известно, ленинградское наводнение в 1924 г. У собак, спасенных из залитых водой помещений, на следующий день прочно выработанные перед тем условные рефлексы оказались полностью нарушенными. Дифференцировка стерлась, и тормозные раздражители стали вызывать возбуждающий эффект. Так как это указывало на ослабление тормозных процессов, то И. П. Павлов предложил лечить этих собак, «заболевших» от чрезвычайного нервного потрясения, бромидами. Достигнутый лечебный эффект и восстановление условных рефлексов показали, что бромиды не только усиливают тормозные корковые процессы у здоровых животных, но способны усиливать и восстанавливать их в условиях патологии. В дальнейшем сотрудниками И. П. Павлова эти свойства бромидов были подтверждены в опытах на собаках с искусственно вызванной патологией высшей нервной деятельности. Лечебное действие бромидов при неврастении у людей находит свое объяснение в способности препаратов усиливать и восстанавливать тормозные процессы, слабость которых составляет основу этого заболевания.

Характерной чертой бромидов как типичных седативных средств является отсутствие у них наркотических свойств. Даже при применении высоких доз они не вызывают наркоза. Почти с тех пор, как бромиды стали применяться в медицине в качестве успокаивающих средств, стало известно их противосудорожное действие при эпилепсии. Следует отметить, что по своему противоэпилептическому действию бромиды «уступают» современным противоэпилептическим средствам (см. «Противосудорожные средства»).

Растворимые бромиды хорошо всасываются слизистой кишечника и поэтому, принятые внутрь, быстро поступают в кровь и ткани. Выводятся из организма ионы брома почками, причем

последние почти не обладают способностью избирательно концентрировать их независимо от хлоридов. Поэтому соотношение между содержанием бромидов и хлоридов в моче приближается к соотношению их в крови и тканях. В связи с этим суточное количество ионов брома, выделяющихся с мочой, зависит, с одной стороны, от общего количества выделяющихся хлоридов, а с другой — от создавшегося в организме количественного соотношения между бромидами и хлоридами. Этим объясняется как сравнительно медленное выделение бромидов, так и возможность воздействия на выделение бромидов путем изменения содержания поваренной соли в диете, с чем связано повышение или понижение уровня выделения хлоридов.

Если нужно быстрее получить высокий уровень ионов брома в организме, то, назначая его соли, следует одновременно ограничить введение хлоридов, т. е. установить бессолевую или бедную хлоридами диету. При этом выделение хлоридов уменьшается, вместе с чем соответственно понижается и выделение бромидов, и они накапливаются в организме. При явлениях чрезмерного накопления бромидов в организме, наоборот, рекомендуется давать диету, богатую поваренной солью, при этом вместе с обильным выделением хлоридов выделяются из организма и бромиды.

Чрезмерное накопление в организме бромидов вызывает состояние так называемого бромизма. Оно характеризуется кожными сыпями и катаром слизистых верхних дыхательных путей. Наблюдающиеся при бромизме расстройства памяти, угнетенное настроение, а иногда и психические расстройства указывают на нарушение корковых процессов.

Валериана

К очень популярным седативным средствам относятся галеновые препараты корневища и корней валерианы. Корневище и корни валерианы содержат борнеол (спирт терпенового ряда), валериановую кислоту и эстер изовалериановой кислоты и борнеола.

Применяемые совместно со снотворными препараты валерианы усиливают действие последних, но сами, даже в больших дозах, сна и наркоза не вызывают и лишь содействуют наступлению сна при бессоннице у легко возбудимых людей.

По опытам на крысах препараты валерианы понижают двигательные ориентировочные рефлексы, что служит объективным показателем их седативного действия, однако не позволяет заключить, является ли это действие результатом усиления тормозных процессов, возникающих при воздействии неменяющейся монотонной обстановки, или первичного ослабления возбудительных процессов.

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

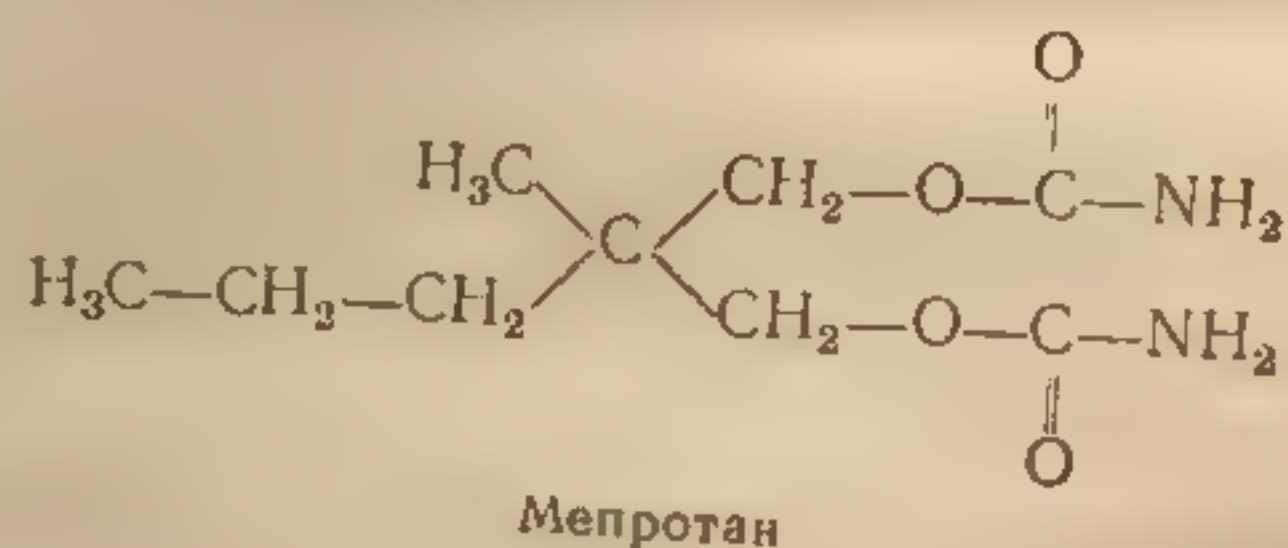
Из общего числа седативных средств выделяются так называемые транквилизаторы, обладающие способностью оказывать успокаивающее действие при сильном возбуждении, сопровождаемом тревогой и страхом. Поэтому подобные вещества часто называют антианкситидными. Наиболее широко применяемые транквилизаторы относятся к двум химическим группам: карбаматам пропандиола и производным бензодиазепина.

Карбаматы пропандиола

Главным представителем этой группы является мепротан (мепробамат).

Мепротан подобно другим транквилизаторам понижает возбудимость подкорковых образований, участвующих в формировании эмоциональных реакций (лимбические образования, гипоталамус), чем и объясняется их транквилизирующее действие.

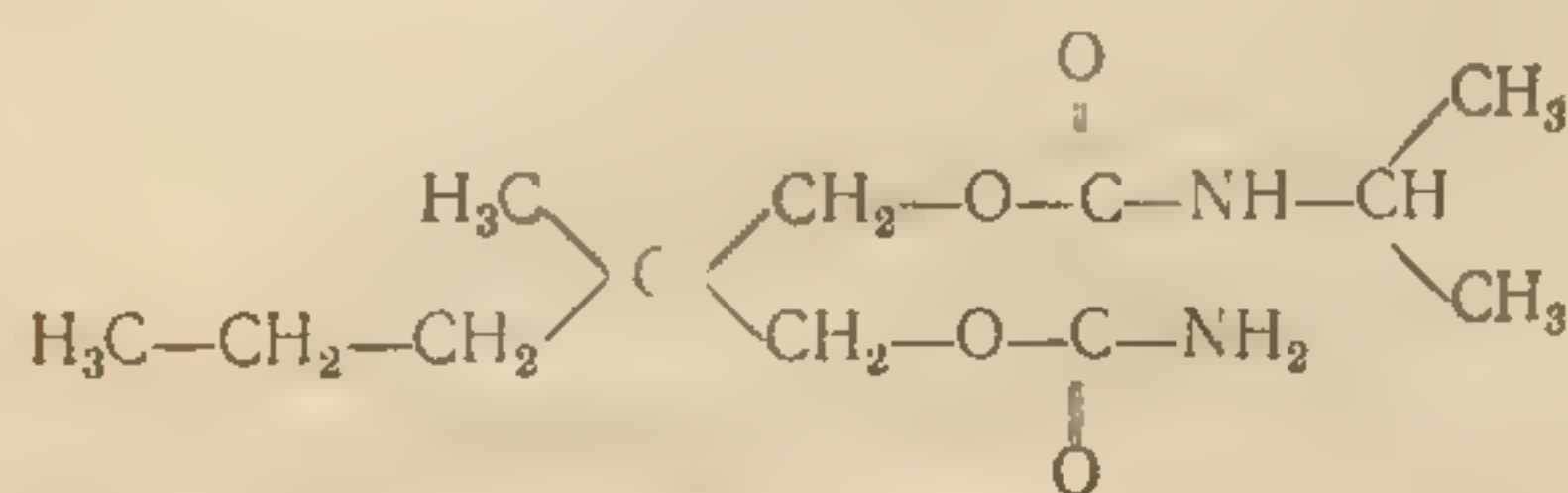
Вместе с тем мепротан угнетает передачу возбуждения по вставочным нейронам спинного мозга, что является причиной миорелаксанта действия (расслабление скелетной мускулатуры). Это свойство позволяет относить транквилизаторы к центральным миорелаксантам.



Полного расслабления скелетной мускулатуры, наблюдаемого при применении курареподобных средств, центральные миорелаксанты не вызывают.

Миорелаксанта действие мепротана используется при болезненных спазмах скелетных мышц, сопровождающих заболевания суставов, и при невритах. Вместе с миорелаксанта действием мепротан угнетает различные стороны деятельности центральной нервной системы, но действие это слишком слабое, чтобы использовать его, назначая один мепротан. Мепротан применяется совместно со снотворными, противосудорожными и анальгетиками для усиления их действия. Он показан при невротических возбуждениях, раздражительностью и тревогами, а также при невротическом состоянии, вызванном

соматическими заболеваниями. При психических заболеваниях с продуктивными расстройствами мепротан неэффективен. По своему действию на центральную нервную систему мепротан стоит ближе к барбитуратам, чем к антипсихотическим средствам (производным фенотиазина, препаратам раувольфии). При замене водорода при одном из азотов мепротана на изопропильную группу получается изопротан. Близкий по строению к мепротану изопротан близок к нему и по фармакологическим свойствам. Он оказывает успокаивающее действие и центральный миорелаксанта́ный эффект. Усиливает действие снотворных, анальгетиков и противосудорожных средств. Так же, как мепротан, изопротан применяется для уменьшения болезненных мышечных спазмов при артрозах и невритах.



Изопротан

В США применяется другое производное мепротана — тибамат, в котором водород при одном из азотов замещен бутильным радикалом. Мепротан и его производные быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте и при приеме его терапевтических доз внутрь концентрация препарата в крови достигает максимума через 2—3 ч, а через 10 ч эта концентрация уменьшается вдвое, т. е. период полувыведения равен 10 ч. Около 10 % вещества выделяется с мочой в неизмененном виде. Изопротан и тибамат разрушаются быстрее и имеют более короткий период полувыведения.

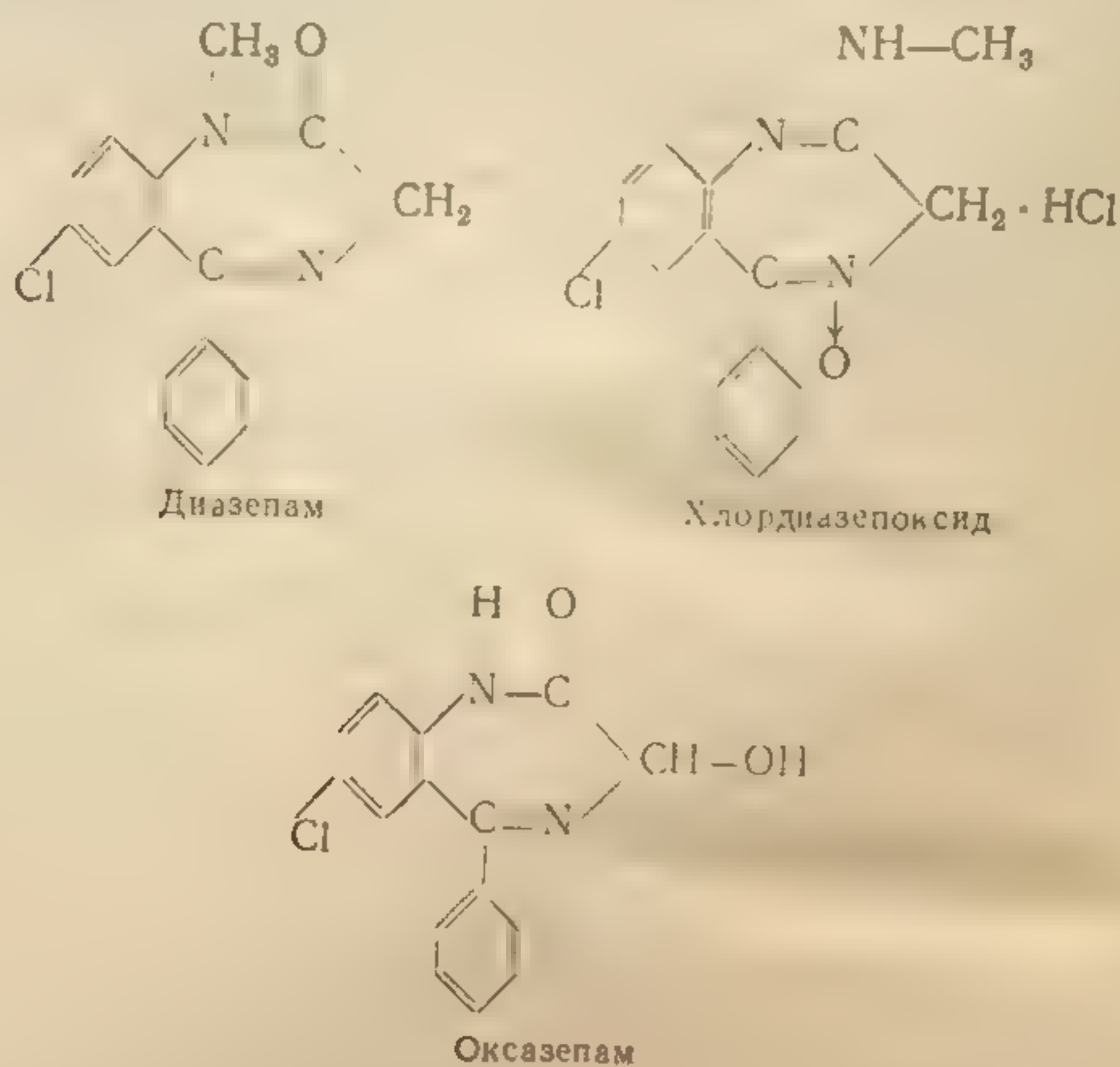
Применяемые на практике транквилизаторы сравнительно малотоксичны. При передозировке наблюдаются атаксия и сонливость, которые обычно быстро проходят при отмене препарата.

Производные бензодиазепина

К этой группе относятся диазепам (синонимы — валиум, седуксен), хлордиазепоксид (синонимы — либриум, элениум) и оксазепам.

Все эти три транквилизатора близки друг к другу по действию, отличаясь лишь силой действия на центральную нервную систему. Наиболее сильным транквилизирующим действием обладает диазепам, на втором месте стоит хлордиазепоксид, и самым слабым транквилизатором является оксазепам. Этим веществам присуще успокаивающее действие, с которым сочета-

ется мышечная релаксация, что позволяет отнести их к центральным миорелаксантам.



Перечисленным транквилизаторам свойственно характерное для этого класса веществ антианксистидное действие, что служит основанием для их применения при невротических состояниях, сопровождаемых чувством страха, тревоги и напряжения. Миорелаксантное действие производных бензодиазепина используется при болезненных спазмах скелетных мышц, при миозитах, артритах, бурситах и невритах, а также при спастических состояниях, вызванных поражением спинного и головного мозга.

Антипсихотическим действием эти транквилизаторы не обладают и применяются при психозах только для снятия двигательных возбуждений и навязчивой тревоги. Имеются указания на успешное применение хлордиазепоксида при зудящей экземе, сопровождаемой раздражительностью.

Препараты седативных средств и транквилизаторов. Настой валерианы (Infusum Valerianae). По 6—10 г корня на 180—200 мл воды, по 1—2 столовых ложки на прием.

Настойка валерианы (Tinctura Valerianae). Настойка на 70 % спирте. Внутрь взрослым по 20—30 капель на прием.

Натрия бромид (Natrii bromidum). Кристаллический порошок, хорошо растворим в воде. Назначается внутрь (редко внутривенно). Взрослым от 0,1 до 1 г 3—4 раза в день. При эпилепсии — 1—2 г в сутки с повышением дозы до 6—8 г в сутки.

Бромистый калий (*Kalii bromidum*). Бесцветные, хорошо растворимые кристаллы. Назначается только внутрь в тех же дозах, что и натрия бромид.

Мепротан (*Mepratanum*), синоним — мепробамат. Мало растворимый в воде белый кристаллический порошок. Назначается внутрь в таблетках по 0,2—0,4 г на прием 2—3 раза в день. При необходимости суточную дозу увеличивают до 2—3 г. Вышние дозы внутрь взрослым: разовая — 0,8 г, суточная — 3 г.

Изопротан (*Isoprotanum*), синоним — скутамил. Назначается внутрь в таблетках по 0,25—0,5 г 3—4 раза в день после еды.

Диазепам (*Diazepamum*), синонимы — седуксен, валиум. Нерастворимый в воде бесцветный кристаллический порошок. Назначается внутрь в таблетках по 2,5—5 мг на прием. Средняя суточная доза — 10—30 мг (в 2—3 приема). Внутримышечно — по 10 мг 1—3 раза в день. Выпускается в таблетках по 5 мг и ампулах по 2 мл 0,5 % раствора.

Хлордiazепоксид (*Chlordiazepoxidum*), синонимы — элениум, либриум. Выпускается в виде драже по 5—10—25 мг.

Оксазепам (*Oxazepamum*). Назначается внутрь в таблетках по 0,01 г от 1 до 4 раз в день.

Глава XVI АНАЛЕПТИКИ

МЕТИЛКСАНТИНЫ (ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА)

Важной группой аналептиков являются метилксантины — кофеин и родственные ему, тоже растительные алкалоиды — теofilлин и теобромин. Кофеин химически представляет собой 1,3,7-триметилксантин; теofilлин — 1,3-диметилксантин; теобромин — 3,7-диметилксантин. Кофеин содержится в семенах кофе и листьях чая, где имеется также небольшое количество теofilлина. В семенах какао содержится теобромин. Кофеин содержится также в южно-американском растении матэ, из которого готовится возбуждающий напиток того же названия, и в виде гликозида в орехах кола, произрастающих в Судане, которые применяются для жевания.

Примечательно, что эти растения, произрастающие в различных странах разных континентов, с незапамятных времен применялись в качестве возбуждающих средств. Очевидно, это возбуждающее действие было так заметно, что привлекло к себе внимание древних народов, которые выявили эти растения среди разнообразной и богатой флоры. Этот народный поиск был исчерпывающим, так как научная фармакогнозия не обнаружила метилксантинов ни в одном из растений, кроме вышеупомянутых.

В Западной Европе и США наибольшей популярностью пользуется кофе, только в США употребляется более биллиона килограммов семян кофе ежегодно. В чашке крепкого чая содержится около 100 мг кофеина, в чашке кофе — около 150 мг.

Триметилксантины являются производными пурина (ксантин — это диоксипурин), родственными естественным метаболитам животного организма, в частности мочевой кислоты — триоксипурину и другим пуриновым производным. Этим родством можно объяснить некоторые характерные фармакологические черты алкалоидов группы кофеина, одной из которых является его большая широта терапевтического действия. Близостью к естественным продуктам обмена можно также объяснить сравнительно быстрое разрушение кофеина, теобромина и теофиллина в организме и отсутствие кумуляции при длительном их применении. Благодаря этой близости перечисленные алкалоиды способны вмешиваться в основные биохимические процессы животных тканей, чем, вероятно, и объясняются многосторонность их фармакологического действия и их влияние на такие важные физиологические функции, как нервная деятельность, кровообращение, мочеотделение и сократимость мышц.

Наряду с многосторонностью действия, кофеин оказывает избирательное возбуждающее действие на центральную нервную систему и в первую очередь на кору головного мозга. По силе этого центрального действия кофеин значительно превосходит теобромин и теофиллин.

Способность кофеина устранять сонливость, повышать умственную работоспособность, вызывать бодрое настроение, т. е. возбуждать психическую деятельность, была известна давно. Однако объективное изучение, оценка и анализ действия кофеина на высшую нервную деятельность стали возможными только благодаря методу условных рефлексов.

Первая работа о действии кофеина на условные рефлексы была проведена в лаборатории И. П. Павлова П. М. Никифоровым одновременно с изучением действия бромидов. Им было показано, что кофеин повышает условнорефлекторное слюноотделение у собак и ослабляет действие тормозного раздражителя. Этой и последующими работами школы И. П. Павлова было доказано, что кофеин усиливает процессы возбуждения в коре головного мозга.

Возбуждение, вызываемое кофеином, коренным образом отличается от алкогольного «возбуждения» и от периода «возбуждения», возникающего под влиянием других наркотических веществ, т. е. от состояния, являющегося результатом ослабления тормозных процессов. Кофеин — прямой антагонист алкоголя и других наркотических веществ: он ослабляет алкогольное опьянение и снимает сонливость, вызываемую снотворными средствами.

Прямое возбуждающее действие кофеина на кору мозга подтверждается также электрофизиологическими опытами. Кофеин вызывает усиление электрической активности коры в опытах на животных как с неповрежденной центральной нервной системой, так и с «изолированной корой», соединенной с организмом лишь посредством кровеносных сосудов (рис. 10).

Кофеин нередко применяется как средство против головной боли, чаще всего в сочетании с анальгетиками. Действие

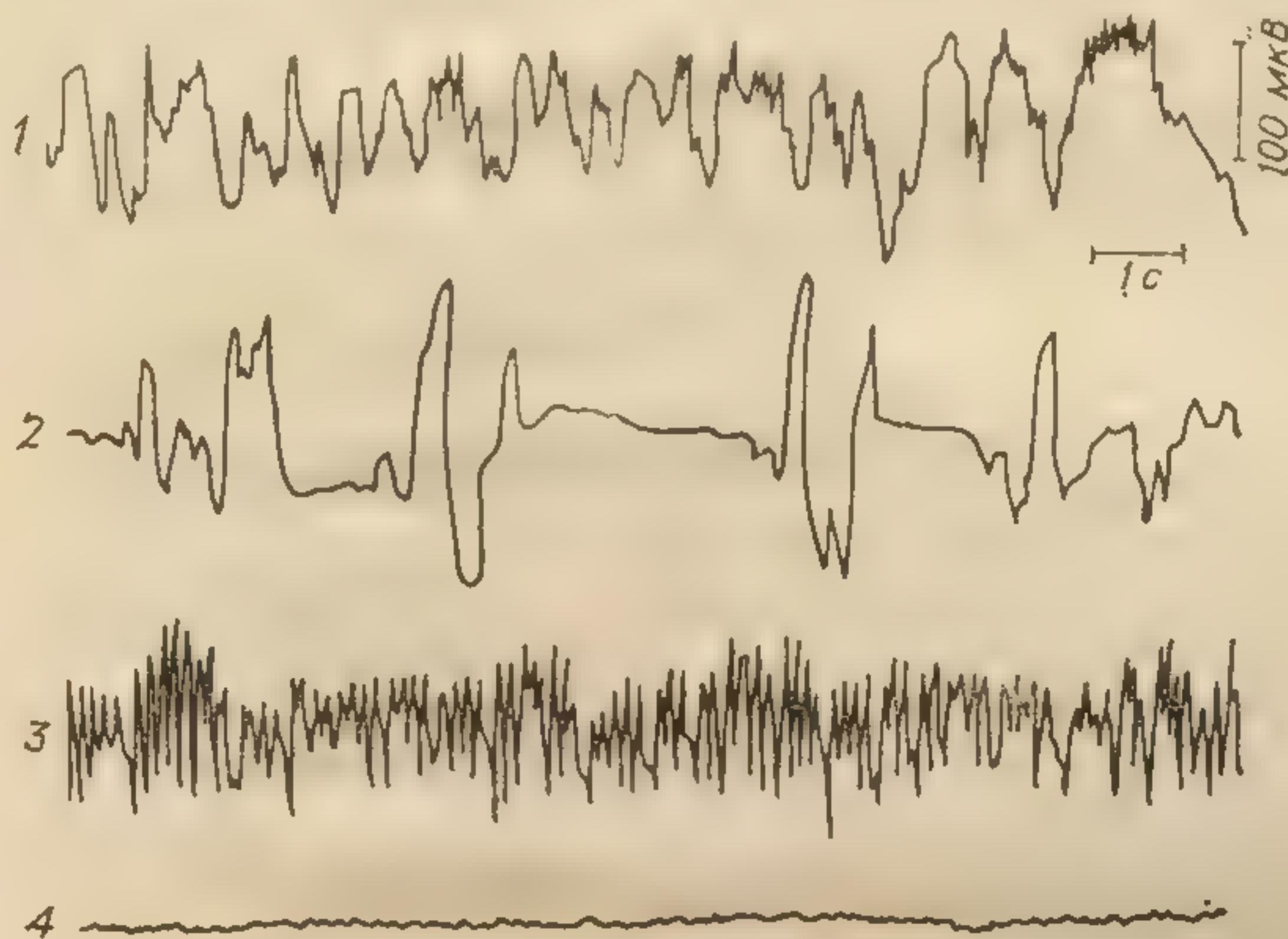


Рис. 10. Влияние кофеина и этимизола на биоэлектрическую активность «изолированной» коры головного мозга кроликов (по Ю. С. Бородину, 1966).

1 — электроэнцефалограмма (ЭЭГ) лобной коры в норме; 2 — ЭЭГ спустя 2 ч после отделения коры от подкорковых структур; 3 — кофеин 20 мг/кг внутривенно (повышение биоэлектрической активности коры); 4 — этимизол 15 мг/кг внутривенно (угнетение биоэлектрической активности).

кофеина при этом не имеет удовлетворительного объяснения. Возбуждение мозга, вызываемое кофеином, сопровождается повышением обмена веществ. Под влиянием терапевтических доз кофеина он возрастает на 10—20 %. Соответственно усиливается дыхание и повышается минутный объем работы сердца.

В настоящее время выяснена биохимическая сущность влияния кофеина и родственных ему алкалоидов на важнейшие стороны обмена веществ. Метилксантины, особенно теofilлин, тормозя активность фосфодиэстеразы, задерживают распад циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (3',5'-АМФ), который участвует в гликолизе, липолизе, гликогенолизе и влияет на

активность многих ферментов. Поэтому циклический 3',5'-АМФ и называется вторым мессенджером. В этом отношении в действии на обмен триметилксантинов имеется сходство с катехоламинами, которые также повышают содержание в тканях циклического 3',5'-АМФ, но не путем задержки его распада, а вследствие усиления синтеза путем активизации аденилциклазы. Однонаправленное влияние метилксантина и катехоламинов, в частности адреналина, на тканевой обмен, вызываемое разными механизмами, обеспечивает взаимное потенцирование их действия.

Существенную роль в молекулярном действии метилксантинов играет их влияние на обмен ионов кальция. Кофеин повышает проницаемость ионов кальция через саркоплазматические мембраны, благодаря чему малые концентрации кофеина (от 0,5 до 1 моль/л) повышают сократительность поперечнополосатых мышц, а большие (5 моль/л и выше) вызывают их окоченение.

По-видимому, способность кофеина влиять на внутриклеточное перемещение ионов кальция играет роль в действии кофеина на миокард.

Как показывают опыты на децеребрированных животных, центральное возбуждающее действие кофеина не ограничивается корой головного мозга: в несколько более высоких дозах кофеин вызывает также повышение активности центров продолговатого мозга. Возбуждение дыхательного и сосудодвигательного центров ясно проявляется под влиянием кофеина лишь в условиях пониженной их функции. При этом кофеин вызывает углубление и учащение дыхания и повышение кровяного давления вследствие восстановления регуляторной деятельности центров продолговатого мозга.

Кофеин повышает также возбудимость центров блуждающих нервов, вследствие чего терапевтические его дозы вызывают обычно небольшое урежение сердечного ритма. Однако у некоторых возбудимых субъектов, особенно при применении высоких доз, кофеин, наоборот, вызывает тахикардию. Многие фармакологи объясняют это учащение прямым действием кофеина на ведущее звено сердечной автоматии — синусный узел. Возможно, однако, что учащение ритма сердца, вызываемое кофеином, является результатом возбуждения коры головного мозга. Кофеин оказывает возбуждающее действие и на спинной мозг. Однако это действие выражено слабее, чем влияние кофеина на вышележащие отделы центральной нервной системы.

Влияние кофеина на центральную нервную систему в целом широко используется в терапии при назначении его в качестве возбуждающего средства (аналептика). В этих случаях кофеин обычно назначается в виде подкожных впрыскиваний и применяется при инфекционных заболеваниях с явлениями общей

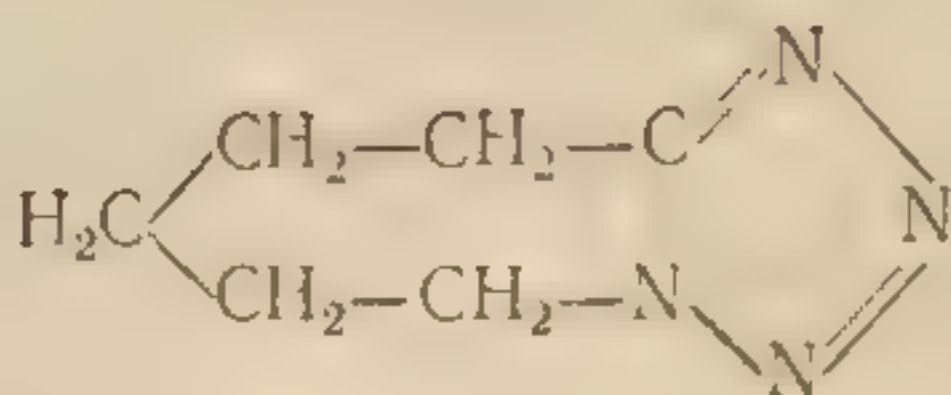
интоксикации, при отравлениях наркотическими веществами и другими ядами, угнетающими центральную нервную систему, и при других заболеваниях с явлениями угнетения дыхательного и сосудодвигательного центров. Кофеин у такого рода больных вызывает улучшение кровообращения, дыхания и общего состояния.

Ввиду того, что отличительной чертой кофеина является преимущественное действие его на кору головного мозга, то наиболее эффективным по сравнению с другими аналептиками (камфора, коразол, стрихнин) он оказывается в тех случаях, когда угнетение центров продолговатого мозга сопровождается нарушениями сознания, т. е. угнетением высших отделов головного мозга.

Кроме влияния на центральную нервную систему, являющегося основной особенностью фармакологической активности кофеина, он оказывает также прямое действие на исполнительные органы. В опытах на денервированных или изолированных органах, т. е. при полном отсутствии влияния центральной нервной системы, можно наблюдать прямое возбуждающее действие кофеина на сердце, усиление сократительной способности поперечнополосатых мышц, расширяющее действие на сосуды, и увеличение диуреза. Однако это прямое действие на денервированные или изолированные органы проявляется лишь под влиянием сравнительно больших концентраций кофеина. Очевидно, в условиях целостного организма оно покрывается мощным центральным действием кофеина и вряд ли может иметь большое фармакотерапевтическое значение. Центральный возбуждающий эффект кофеина препятствует его применению в качестве диуретического и сосудорасширяющего средства.

Кофеин вызывает отделение желудочного сока благодаря прямому действию на железы слизистой желудка. Поэтому кофеином иногда пользуются при исследовании секреторной способности желудка. Имеются наблюдения, что кофеин обостряет язвенную болезнь.

Диметилксантины теofilлин и теобромин значительно уступают кофеину по возбуждающему действию на центральную нервную систему и поэтому как аналептики не применяются. Теобромин благодаря расширяющему действию на бронхиальную мускулатуру применяется при бронхиальной астме, для этого преимущественно используется эуфиллин (аминофиллин) — растворимый в воде препарат, являющийся комбинацией теобромина с этилендиамином. Теофиллин и теобромин обладают выраженным диуретическим действием и применяются в виде двойных солей в качестве мочегонных. Теофиллин оказывает более длительное диуретическое действие и применяется под названием «диуретин» в виде двойной соли с салцилатом натрия.



Коразол (пентилентетразол, метразол)

Синтетически полученный препарат своеобразного строения, представляющий собой спаренные тетразольное и пентаметиле-новое кольца. Он стимулирует жизненные центры продолгова-того мозга, особенно дыхательный, и в больших дозах оказы-вает мощное возбуждающее действие на двигательную сферу коры головного мозга и подкорковых областей. Препарат при-меняется как дыхательный и сосудодвигательный аналептик. Вследствие прямого возбуждающего действия коразола на ды-хательный центр возрастают частота и глубина дыхания и увеличивается минутный объем. Этот эффект отчетливо проявля-ется, когда дыхательный центр угнетен ядами или бактериаль-ными токсинами. Коразол возбуждает также сосудодвигатель-ный центр продолговатого мозга. Это действие проявляется в условиях пониженного тонуса сосудодвигательного центра, при этом под влиянием коразола наступают повышение кровяного давления и улучшение циркуляции. Прямого действия на серд-це и сосуды коразол не оказывает.

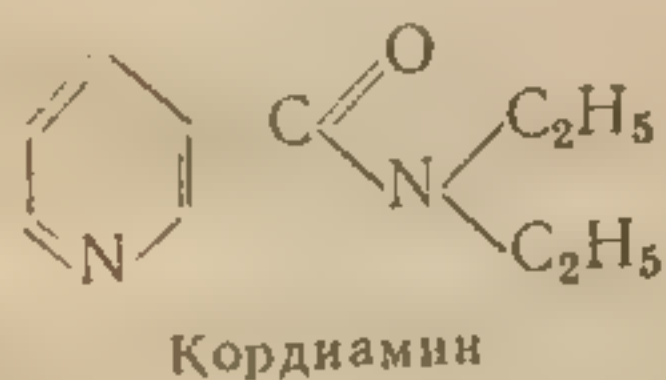
В больших дозах коразол оказывает также возбуждающее влияние на головной и спинной мозг. Этим объясняется тот факт, что в условиях наркоза коразол проявляет «пробуждаю-щее» действие, которое может быть использовано для выведе-ния больного из чрезмерно затянувшегося хирургического нар-коза, а также при острых отравлениях снотворными средст-вами.

Токсическое действие коразола проявляется в приступах бурных клонических (эпилептиформных) судорог, возникаю-щих вне всякой зависимости от раздражающих воздействий внешней среды. Судорожное действие коразола объясняется его влиянием на двигательные зоны головного мозга. В судоро-гах, вызываемых коразолом, наблюдается, помимо клониче-ского, также и тетанический компонент, который связан с дей-ствием коразола на спинной мозг. Судорожное действие кора-зола используют в психиатрической практике при лечении шизофрении. Этот метод лечения сопряжен с определенными опасностями. Во время судорожных приступов наблюдались вывихи и компрессионные переломы грудных позвонков. Опас-ности судорожной терапии коразолом могут быть снижены, если одновременно использовать средства, препятствующие пе-редаче импульсов с двигательных нервов на скелетную муску-латуру.

Судороги, вызываемые у животных коразолом, широко используются как модель судорожных заболеваний, в частности эпилепсии, при изыскании и испытании противосудорожных средств. Эта модель помогла найти и апробировать ряд эффективных противоэпилептических препаратов. Коразол является обоюдосторонним антагонистом таких эффективных противосудорожных средств, как дифенин и триметин. Отмеченный антагонизм представляет не только практический интерес как способ увеличения арсенала эффективных нейротропных средств, но и дает основания делать некоторые теоретические заключения. Современные противосудорожные средства, эффективные при эпилептических приступах, имеют некоторые общие структурные черты, обеспечивающие антагонистическое действие против коразола. Очевидно, благодаря этим структурным особенностям противосудорожные средства взаимодействуют с теми рецепторами в головном мозге, которые участвуют в возникновении судорог, реагируя на неизвестные еще биохимические агенты, являющиеся причиной эпилептических приступов. Те же рецепторы обладают чувствительностью и к коразолу.

КОРДИАМИН

Кордиамин — синтетический препарат, также применяется как средство для возбуждения жизненно важных центров продолговатого мозга. По химическому строению кордиамин близок к противопеллагрическому витамину, что объясняет низкую его токсичность. Фармакологическое действие кордиамина сказывается наиболее ярко при внутривенном его введении и про-



является преимущественно в учащении ритма и увеличении глубины дыхательных движений. Поэтому кордиамином пользуются как средством для борьбы с угнетением дыхания.

Возбуждение дыхания, наступающее под влиянием кордиамина, объясняется как прямым его влиянием на дыхательный центр, так и рефлексом, возникающим в результате возбуждающего влияния кордиамина на хеморецепторы каротидных клубочков.

При пониженном тоне сосудодвигательного центра кордиамин действует на него возбуждающе, что сказывается в повышении кровяного давления. Этим объясняется благоприятный эффект кордиамина при острых расстройствах кровообращения.

Прямого действия на сердце и сосуды кордиамин не оказывает.

В высоких дозах кордиамин подобно коразолу вызывает возбуждение головного и спинного мозга. «Пробуждающее» действие при наркозе у кордиамина выражено слабее, чем у коразола. Токсическое действие кордиамина проявляется в клонических судорогах, зависящих от возбуждения двигательных зон головного мозга.

КАМФОРА

Камфора химически представляет собой кетон терпенового ряда. Это бесцветное, твердое, но летучее вещество с характерным запахом, практически нерастворимое в воде, хорошо растворимое в спирте и жирах. В медицине применяется в масляном и спиртовых растворах.

В расчете на резорбтивное действие раствор на масле вводится внутримышечно или подкожно. Вследствие медленного всасывания в кровь создаются концентрации камфоры, едва ли оказывающие прямое действие на центральную нервную систему. Возбуждение дыхания и улучшение наполнения пульса зависят главным образом от раздражения на месте инъекции камфоры и возникающих при этом рефлексов на дыхательный и сосудодвигательный центры и на центры симпатической иннервации сердца. Очень большие дозы камфоры, например при приеме внутрь нескольких граммов кристаллической камфоры, оказывают несомненно прямое возбуждающее действие на центральную нервную систему, проявляющееся судорогами.

Влияние камфоры на сердце было впервые подробно исследовано В. И. Шульгиным под руководством И. П. Павлова. При этом было отмечено, что действие камфоры на сердце собаки очень сходно с влиянием раздражения усиливающих сердечных ветвей симпатического нерва, открытых И. П. Павловым. В последующем учениками И. П. Павлова в лаборатории В. В. Савича опытами на изолированном сердце лягушки с сохраненными нервами было показано, что при воздействии камфоры раздражение симпатического нерва вызывает более интенсивное освобождение медиатора.

Таким образом, в оптимизации работы сердца при инъекции раствора камфоры могут участвовать как симпатические рефлексы, так и освобождение симпатического медиатора. Однако действие это выражено неотчетливо, и в настоящее время в западных зарубежных странах инъекция масляных растворов как аналептического средства не применяется, уступив место другим синтетическим аналептическим средствам, широко рекламируемым фармацевтическими фирмами.

Спиртовые и масляные растворы камфоры, а также камфорная мазь широко применяются как средства, вызывающие раздражение кожи, сопровождающееся некоторой анестезией.

УГЛЕКИСЛОТА

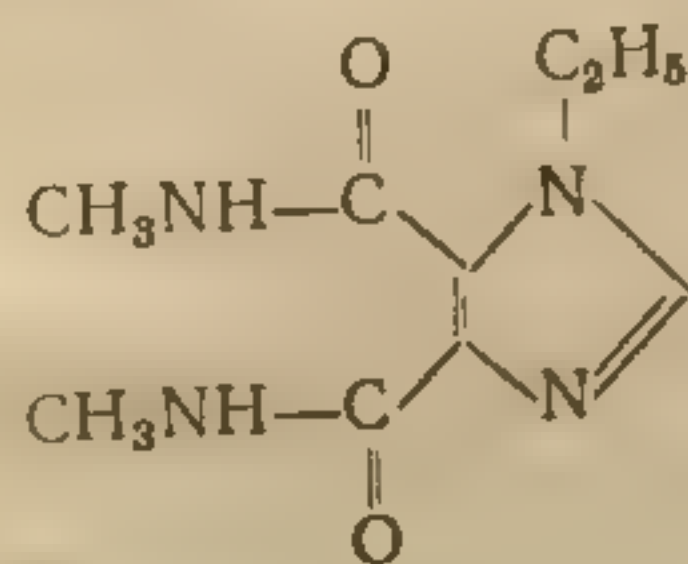
Один из конечных продуктов углеводного обмена играет важную физиологическую роль как регулирующий стимулятор дыхательного центра. Во вдыхаемом воздухе в норме содержится 0,03 % углекислоты. Вдыхание более высоких концентраций ведет к повышению ее напряжения в альвеолярном воздухе и соответственно в крови, что вызывает увеличение легочной вентиляции за счет как учащения, так и углубления дыхания вследствие возбуждения дыхательных центров.

Вдыхание смеси углекислоты (5—7 %) с кислородом (95—93 %) под названием «карбоген» применяется как мощный возбудитель дыхания. Одновременно возбуждается сосудодвигательный центр, но просвет сосудов при этом зависит от противоположных влияний: центрального (суживания) и периферического (расширения вследствие прямого влияния углекислоты на стенку сосудов).

Вдыхание углекислоты как средства, возбуждающего дыхание, успешно применяется при отравлении окисью углерода и другими газами, попадающими в организм через легкие. При глубоком угнетении дыхания у тяжелобольных, когда вследствие угнетения вентиляции в крови накапливается очень высокая концентрация углекислоты, вдыхание ее извне может вызвать отравление углекислотой с глубоким ацидозом, поэтому, если в начале применения углекислоты не наступает желательного эффекта, вдыхание ее следует прекратить.

ЭТИМИЗОЛ

Этимизол, оригинальный советский analeптик, относится к группе так называемых антифеинов, химически представляющих собой алкилированные производные диамида—имидазоль-дикарбоновой кислоты, является, как и другие метилксантины, производным пурина, и содержит в своей молекуле имидазольное кольцо.



Этимизол

Идея синтеза заключалась в перестройке молекулы кофеина путем разрыва пиримидинового кольца с перемещением атомов азота и атомов углерода. Исходя из строения кофеина, рассчитывали получить центрально действующие нейротропные

средства. Расчет этот оправдался, и антифеины действительно оказались мощными и своеобразными центральными нейротропными средствами. Этимизол как один из самых активных и вместе с тем доступных для синтеза антифеинов внедрен в промышленность и в практику здравоохранения.

Как и кофеин, этимизол оказывает возбуждающее действие на центральную нервную систему, но в отличие от него сравнительно слабо действует на кору мозга и сильнее возбуждает глубокие структуры мозга и центры продолговатого мозга. На кору мозга этимизол в зависимости от дозы и предшествующего состояния может оказывать как возбуждающее, так и седативное действие. В сравнительно малых дозах (3 мг/кг) повышает условные рефлексы и облегчает их образование, улучшая процессы памяти. Это возбуждающее действие сильнее проявляется у животных с низким исходным запоминанием. При состоянии же возбуждения коры мозга, в частности вызванном кофеином, этимизол может оказать седативный эффект.

Этимизол — мощный дыхательный апалептик, оказывающий прямое возбуждающее действие на дыхательные центры. Его успешно применяют внутримышечно и внутривенно при угнетении дыхания, вызванном отравлением снотворными, наркотическими анальгетиками, а также при травме черепа. Одним из показаний к применению этимизола служит асфиксия новорожденных, при которой рекомендуется вводить этимизол в пупочную вену.

Возбуждение этимизолом гипоталамических центров ведет к повышению секреции адренокортикотропного гормона гипофиза, благодаря чему увеличивается выход в кровь стероидных гормонов коры надпочечника. Способность этимизола повышать секрецию кортикостероидов успешно используется для лечения аллергических заболеваний — бронхиальной астмы и ревматоидных артритов. Лечебное действие этимизола при бронхиальной астме зависит не только от мобилизации кортикостероидов, но и от прямого расширяющего действия на бронхи. При лечении бронхиальной астмы этимизол вне приступа вводят внутрь, во время же приступа — внутривенно.

Большим преимуществом этимизола перед экзогенными кортикостероидами (кортизоном и др.) является отсутствие вредных последствий, которые наблюдаются вслед за длительным применением гормонов коры надпочечника, вводимых извне. При таком введении, как правило, происходит угнетение секреции коры надпочечника, а затем и атрофия ее ткани. Таких последствий этимизол не вызывает. Повышение секреции собственных стероидных гормонов, вызываемое этимизолом, является результатом увеличения активности центров гипоталамуса под влиянием этимизола, который предохраняет их от обратного «угнетающего» действия кортикостероидов. Воздействие этимизола на центры гипоталамуса можно себе представить как

«установку» их на более высокий уровень кортикостероидных гормонов в крови. Такое действие мы имеем право называть аутогормонотерапией.

Очень своеобразное и значимое действие оказывает этимизол на тканевой обмен. Он повышает активность аденилциклазы — фермента, стимулирующего образование циклической 3',5'-АМФ, и несколько тормозит активность фосфодиэстеразы — фермента, разрушающего 3',5'-АМФ. В результате под влиянием этимизола происходит значительное накопление в тканях циклической 3',5'-АМФ и вместе с тем повышение интенсивности тех сторон тканевого обмена, в которых участвует этот нуклеотид. Особое значение имеет происходящее в результате накопления циклической 3',5'-АМФ повышение тканевого энергетического обмена. Этимизол, повышая содержание циклической 3',5'-АМФ, вместе с тем вызывает повышение уровня креатинфосфата, что свидетельствует об увеличении энергетических ресурсов в тканях. Это действие этимизола используется в терапии для стимулирования восстановительных процессов, требующих затрат энергетических ресурсов. Так, этимизол ускоряет процесс репарации поражения слизистой желудка при язвенной болезни.

В слизистой желудка при экспериментальных язвах у животных и при обострении язвенной болезни у людей наблюдается резкое снижение креатинфосфата, что свидетельствует о снижении энергетических тканевых ресурсов, недостаток которых является, вероятно, причиной гибели ткани.

В процессе репарации уровень креатинфосфата нормализуется, т. е. происходит восстановление энергетического обмена. Под влиянием этимизола это восстановление, а вместе с тем и заживление язв наступает быстрее. Согласно наблюдениям кардиологов этимизол содействует также процессу восстановления миокарда при лечении инфарктов.

СТРИХНИН

Стрихнин — алкалоид семян тропического растения чилибухи (*Strychnos nux-vomica*), обладающий характерным судорожным действием. Возбуждающее действие стрихнина распространяется на все области мозга. Терапевтические его дозы влияют на зрительный, слуховой и обонятельный анализаторы больших полушарий головного мозга, расширяя поле зрения и повышая остроту зрения, слуха и обоняния.

Под влиянием стрихнина несколько повышается активность сосудодвигательного и дыхательного центров продолговатого мозга, однако действие это наблюдается лишь от доз, близких к токсическим. Характерное действие оказывает стрихнин на моторные центры спинного мозга. Терапевтические дозы вызывают повышение рефлекторной возбудимости спинного мозга,

вследствие чего укорачивается время рефлексов и возрастает двигательная рефлекторная реакция. Уже при небольшом повышении дозы наступает токсическое действие с характерными судорогами. Судороги эти имеют рефлекторный характер, возникая в ответ даже на небольшое раздражение. В приступах судорог, имеющих тонико-тетанический характер, одновременно принимают участие как сгибатели, так и разгибатели, что свидетельствует об устранении стрихнином нормального реципрокного торможения противоположно действующих мышечных групп. Судороги не ограничиваются мышцами, иннервируемыми каким-либо одним сегментом или участком спинного мозга, а распространяются по всему телу, так что оно как бы застывает в напряжении, называемом тетанусом. Это свидетельствует о том, что при отравлении стрихнином одновременно возбуждаются все двигательные центры и исчезает взаимное торможение центров сгибателей и разгибателей. В результате во время судорог тело как бы застывает в тетанусе — в положении, которое зависит от сравнительной силы сгибательных и разгибательных мышц у человека во время приступа стрихнинного тетануса. Тело выпрямляется, сгибаясь несколько кзади, голова запрокидывается назад, вытягиваются конечности, сжимаются кулаки и челюсти, судороги мимической мускулатуры лица, появляется гримаса, так называемая «сардоническая улыбка».

Характер стрихнинных судорог и анализ их механизма привели к заключению, что они вызываются не прямым усилением возбуждательного синаптического процесса, а снятием постсинаптического торможения. Вследствие устранения торможения возбуждательный процесс распространяется по всем синапсам и двигательным путям, в то время как в норме открыты лишь некоторые физиологически необходимые пути, остальные же закрыты торможением. Устранение реципрокного торможения приводит к вызываемому стрихнином одновременному сокращению антагонистических мышечных групп сгибателей. Как известно, такое реципрокное торможение обеспечивается, в частности, промежуточными нейронами спинного мозга (клетками Реншоу). Клетки Реншоу возбуждаются интраспинальными коллатеральными моторных нейронов. Стрихнин блокирует постсинаптическое торможение, реципрокно оказываемое промежуточными нейронами спинного мозга на мотонейроны. Есть основание полагать, что такое торможение осуществляется действующей как медиатор аминокислотой глицином. Экспериментально показано, что стрихнин является конкурентным антагонистом глицина и устраняет торможение, оказываемое им на мотонейроны спинного мозга. Таков, согласно современным представлениям, интимный механизм повышения стрихнином рефлексов и его судорожного действия.

Особенности механизма фармакологического действия стрихнина заставляют с осторожностью относиться к возможности

его успешного лечебного применения. Устранение тормозного фактора, играющего важную роль в регуляции возбуждения, не может оказать положительного влияния на передачу импульсов в центральной нервной системе, а может только нарушить физиологическую роль этой передачи, что мы и видим при действии стрихнина, который вызывает ненормальное широко распространенное возбуждение и одновременное проявление его на антагонистических группах мышц.

Интимный механизм действия стрихнина и биохимическая его сущность прослежены на мотонейронах спинного мозга, но имеются данные, что тот же механизм и участие в нем конкурентного антагонизма с глицином лежат в основе действия стрихнина и на другие более высокие отделы мозга.

Высказывалось предположение, что стрихнин в малых дозах повышает тонус скелетной и гладкой мускулатуры и улучшает состояние трофики. Однако тонус поперечнополосатой мускулатуры повышается только от доз стрихнина, очень близких к токсическим, вызывающих судороги. Относительно же влияния терапевтических доз стрихнина на гладкие мышцы и на тканевые биохимические процессы точных экспериментальных данных не имеется.

Стрихнин имеет очень сильный горький вкус, и его препараты успешно применяются как горечи для повышения секреции желудочного сока.

ПРЕПАРАТЫ АНАЛЕПТИКОВ

Кофеин (Coffeinum). Алкалоид, содержащийся в листьях чая (около 2%), семенах кофе (1—2%), получается также синтетическим путем. Белые кристаллы, медленно растворяются в воде (1:60), легко — в горячей воде (1:2). Средняя доза для взрослых внутрь 0,05—0,1 г 2—3 раза в день. Высшие дозы: разовая — 0,3 г, суточная — 1 г. Форма выпуска — порошок.

Кофеин-бензоат натрия (Coffeinum-natrii benzoas). Белый порошок, растворимый в воде (1:2). Назначается внутрь в порошках и таблетках по 0,1—0,2 г на прием; под кожу — 0,25—1 мл 10% раствора 2—3 раза в день. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая — 0,5 г, суточная — 1,5 г, под кожу: разовая — 0,4 г, суточная — 1 г.

Коразол (Corazolum), синонимы — кардиазол, пентетразол. Легкорастворимый в воде, белый кристаллический порошок. Применяется как analeptik в виде подкожных инъекций в 10% растворе по 1—2 мл, а также в вену (медленно). Для вызывания судорожных припадков при лечении шизофрении вводят 3—5 мл 10% раствора. Приступы судорог наступают либо во время инъекции, либо несколько секунд спустя. При отсутствии судорожного припадка инъекции повторяют, увеличивая дозу на 0,5—1 мл.

Кордиамин (Cordiaminum). Желтоватого цвета жидкость, смешивающаяся с водой во всех соотношениях. Назначается под кожу, внутримышечно и в вену взрослым по 1—2 мл. Перед подкожным введением в место инъекции для уменьшения болезненности иногда вводят 1 мл 0,5—1 % раствора новокаина.

Камфора (Camphora). Белые кристаллические куски или порошок. Мало растворима в воде, хорошо — в спирте, эфире и жирных маслах. В медицине применяются следующие препараты: **раствор камфоры в масле 20 %** (Solutio Camphorae oleosae 20 % pro injectionibus). Выпускается в ампулах по 1 и 2 мл. Вводится под кожу. **Мазь камфорная** (Unguentum Camphoratum). Применяется наружно для растирания. **Камфорный спирт** (Spiritus camphoratus). Состав: камфоры 10 г, спирта 70 % до 100 мл. Применяется для растирания. **Камфора растертая** (Camphora trita). Назначается внутрь по 0,1—0,2 г на прием.

Карбоген (Carbogenum). Смесь углекислоты (5—7 %) с кислородом (95—93 %). Применяется путем ингаляции для возбуждения дыхательного центра.

Этимизол (Aethimizolum). Белый кристаллический порошок, мало растворимый в воде. Форма выпуска: порошок, таблетки по 0,1 г и ампулы по 3 и 5 мл 1 % или 1,5 % раствора. Как стимулятор дыхания этимизол вводят взрослым внутримышечно или внутривенно (медленно) в виде 1 % раствора из расчета 0,6—1 мг на 1 кг массы тела больного 1—2 раза в день. При асфиксии новорожденных — внутривенно (в пупочную вену) 0,4 мл 0,3—1 % раствора. При бронхиальной астме внутримышечно по 3 мл 1 % раствора 2 раза в день, а затем внутрь по 0,1 г 3—4 раза в день. Как противовоспалительное и антиаллергическое средство — по 0,1 г 3—4 раза в день внутрь в течение 20—30 дней.

Стрихнин азотнокислый (Strychnini nitras). Трудно растворимый в воде, белый кристаллический порошок. Применяется внутрь или под кожу по 0,5—1 мг на прием 2—3 раза в день. Форма выпуска: порошок и ампулы по 1 мл 0,1 % раствора.

СРЕДСТВА, ТОНИЗИРУЮЩИЕ ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ, И ИХ ПРЕПАРАТЫ

К средствам, тонизирующим центральную нервную систему, относятся галеновые препараты ряда растений. Для большинства из них химическая структура их действующих начал и механизм действия остаются не вполне выясненными.

Корень женьшеня (Radix Ginseng). Препараты женьшеня высоко ценятся китайской медициной как тонизирующее средство. Применяется в виде спиртовой настойки 1:10 (т-га Ginsengi) по 15—25 капель 3 раза в день и в виде порошка или покрытых оболочкой таблеток по 0,15—0,3 г 3 раза в день.

Плод лимонника (*Fructus Schizandrae*). Дикорастущая в Приморском и Хабаровском краях лиана. Назначается при умственном и физическом утомлении в виде спиртовой настойки 1:5 на 95 % спирте (*T-ga Schizandrae*) по 20—30 капель 2—3 раза в день или в виде порошка по 0,5 г 3 раза в день.

Корневище с корнями элеутерококка (*Eleutherococcus senticosus*). Применяется как тонизирующее средство в виде спиртового экстракта на 40 % спирте по 2 мл за полчаса перед едой (*Extractum Eleutherococci fluidum*).

Заманиха (*Echinopanax elatum*). Кустарник, произрастающий на Дальнем Востоке. Применяется в виде спиртовой настойки (*Tinctura Echinopanacis*) 1:5 на 70 % спирте внутрь по 30—40 капель 2—3 раза в день до еды как тонизирующее средство.

Левзея (*Leuzea*). Травянистое растение, произрастающее в горах Алтая, в Западной и Восточной Сибири, где известно под названием «маралова трава». Применяется как стимулирующее средство в виде спиртового экстракта из корневищ (1:1 на 70 % спирте) по 20—30 капель 2—3 раза в день.

Пантокрин. Жидкий спиртовой экстракт (на 50 % спирте) из неокостенелых рогов (пантов) марала, изюбра и пятнистого оленя. Применяется в качестве тонизирующего средства внутрь по 25—40 капель 2—3 раза в день за полчаса до еды. Выпускается также в виде таблеток по 0,075 и 0,15 г (что соответствует 0,5—1 мл спиртового экстракта) и в виде раствора для инъекций по 1—2 мл, содержащего 0,25—0,3 % пантокрина.

Глава XVII

МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Местноанестезирующими средствами называются вещества, вызывающие потерю чувствительности на месте их применения. Это действие зависит от их способности временно парализовать возбудимость и проводимость нервных клеток, их отростков и нервных окончаний. Оно проявляется только при сравнительно высокой концентрации веществ и потому может наблюдаться лишь на месте их нанесения, а создающаяся при их рассасывании в крови и тканях концентрация недостаточна для потери чувствительности нервных элементов. При резорбтивном действии местных анестетиков нервные волокна и окончания не теряют возбудимости и проводимости, а тела клеток центральной нервной системы реагируют на них возбуждением, за которым при летальных дозах следует паралич.

Потеря чувствительности при местном воздействии анестетиков проявляется на всех участках нервной системы, как периферической, начиная с чувствительных нервных окончаний, так и на ткани мозга. Экспериментальный анализ явлений, лежа-

щих в основе местной анестезии, показал, что она зависит от временной потери мембранами способности к проведению ионов натрия, калия и кальция, внутриклеточное перемещение которых лежит в основе возникновения возбуждения и его распространения.

Согласно современным представлениям, в основе местной анестезии лежит увеличение поверхностного давления, вызываемого местными анестетиками на мономолекулярном слое липидов. Увеличение поверхностного давления мономолекулярного липидного слоя, составляющего нервные мембраны, закрывает поры, через которые движутся ионы. Потеря способности проведения ионов под влиянием местных анестетиков наблюдается не только на нервных элементах, но и на других тканях — гладкомышечных, поперечнополосатых мышцах и на железах, однако для этого требуются более высокие концентрации.

Для местной анестезии используется много различных приемов, что подробно сообщается в руководствах по анестезиологии и общей хирургии. Здесь мы ограничиваемся лишь основным представлением и характеристикой наиболее широко применяемых местных анестезирующих средств.

Анестезия, достигаемая воздействием на чувствительные нервные окончания, называется терминальной, иначе концевой анестезией. Анестезия, получаемая благодаря блокаде проведения болевых импульсов по чувствительным проводникам, называется проводниковой анестезией.

Терминальную анестезию осуществляют нанесением раствора анестезирующего вещества на тканевую поверхность. На неповрежденной коже терминальная анестезия неосуществима, так как эпидермис представляет собой непреодолимый барьер для местноанестезирующих средств. Терминальную анестезию проводят на слизистых оболочках и на раневых поверхностях. При терминальной анестезии сначала утрачивается болевая чувствительность, затем ощущение холода, тепла и, наконец, тактильная чувствительность.

Для проведения терминальной анестезии пригодны такие анестезирующие средства, которые легко проникают через поверхностные слои слизистых оболочек и, следовательно, достигают чувствительных нервных окончаний. Терминальную анестезию применяют для обезболивания конъюнктивы и роговицы глаза при диагностических или оперативных вмешательствах, при операциях в полости носа, в зеве, гортани и бронхах, при цистоскопии и т. д. К этому методу анестезии прибегают также для устранения боли при ожогах, язвах и т. д.

При проводниковой анестезии раствор анестезирующего вещества вводят при помощи шприца в нервный ствол или вблизи него. В результате этого прекращается проведение импульсов через участок нерва, подвергшийся воздействию анестезирующего вещества. При воздействии на смешанный нерв

блокируется проводимость импульсов и по чувствительным, и по двигательным волокнам.

Однако ввиду того, что двигательные волокна имеют больший диаметр, они медленнее пропитываются раствором анестезирующего вещества и потому оказываются более устойчивыми. Благодаря этому при применении не слишком высоких концентраций анестезирующего средства получают анестезию без выраженных двигательных нарушений.

При проводниковой анестезии происходит утрата чувствительности во всей той области, чувствительная иннервация которой проходит через участок нервного ствола, подвергшийся воздействию анестезирующего вещества. Поэтому проводниковую анестезию иначе называют областной, или регионарной.

Естественно, что чем ближе к центральной нервной системе место воздействия анестезирующего вещества на чувствительные проводники, тем шире область анестезии. Наиболее широкая область анестезии отмечается при воздействии анестезирующего вещества на задние корешки спинного мозга. Этот вариант проводниковой анестезии называют спинномозговой анестезией. Ее осуществляют путем введения раствора анестезирующего вещества поясничным проколом в субарахноидальное пространство. Существуют различные технические разновидности этого вида анестезии (сакральная, перидуральная, паравертебральная и т. д.), которые рассматриваются в курсах общей хирургии.

Очень широко распространенным методом местной анестезии является так называемая инфильтрационная анестезия, которую получают путем послойного пропитывания тканей в области операции раствором анестезирующего вещества. Естественно, что при этом анестезирующее вещество действует и на чувствительные нервные окончания, и на нервные проводники, лежащие в инфильтрируемых тканях.

Основными критериями фармакологической оценки местноанестезирующих средств являются:

1. Быстрота наступления, глубина и продолжительность вызываемой ими анестезии и полное восстановление чувствительности после выведения вещества.

2. Соотношение между концентрациями, вызывающими анестезию, и количествами, ведущими к токсическим эффектам как на месте применения, так и в результате всасывания в кровь.

3. Способность проникать через поверхностный слой эпителия слизистых оболочек, т. е. пригодность для терминальной анестезии. Вполне понятно, что для хирургического обезболивания пригодны только такие местноанестезирующие вещества, которые достаточно хорошо растворимы в воде и не разрушаются при стерилизации.

Местноанестезирующие вещества по химическому строению могут быть разделены на две основные группы: 1) сложные

эфиры; 2) замещенные амиды кислот. Амиды не гидролизуются под влиянием широко распространенных в тканях эстераз, поэтому местноанестезирующие вещества этой группы оказывают более продолжительное анестезирующее действие, чем сложные эфиры.

Так как в молекуле местноанестезирующих веществ содержится азот, все они являются основаниями, которые с кислотами образуют соли. Местноанестезирующее действие эти вещества оказывают только в виде оснований, но в такой химической форме они нерастворимы. Хорошо растворяются в воде и стойки в растворах только соли местноанестезирующих веществ, имеющих достаточно высокую основность. Образование оснований из солей происходит в слабощелочной среде ткани.

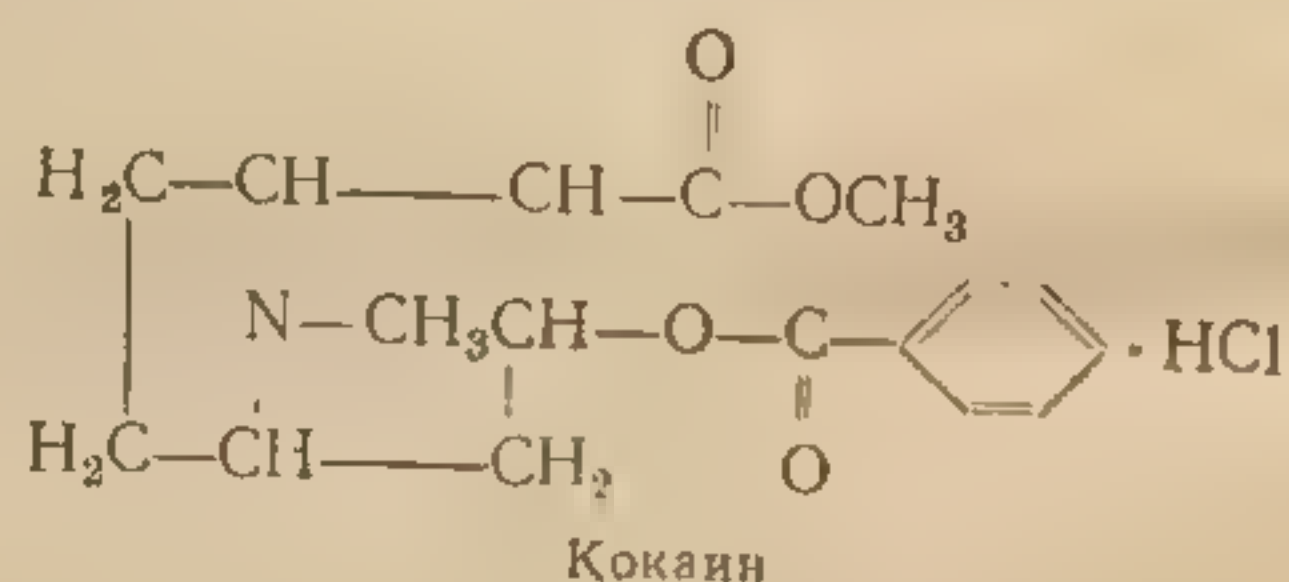
Совершенно очевидно, что если местноанестезирующее вещество имеет слишком высокую основность, то из его солей при слабой щелочности тканей не будет происходить освобождения основания.

Образование основания не может происходить и в тех случаях, когда реакция в тканях смещена в кислую сторону. Этим объясняется тот факт, что местноанестезирующие вещества не оказывают действия в воспаленных тканях.

ГРУППА СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

К группе сложных эфиров относится родоначальник местноанестезирующих веществ — алкалоид кокаин, содержащийся в листьях южноамериканского кустарника *Erythroxylon* соса, произрастающего также в странах Дальнего Востока.

Кокаин был впервые фармакологически обследован в 1879 г. русским фармакологом В. К. Анрэпом, который открыл местноанестезирующее действие этого алкалоида и предложил использовать его для практических медицинских целей. Впервые кокаин был использован для местного обезболивания при операциях глаза только в 1884 г. И. Н. Кацауровым в России и Кодлером в Австрии.



Кокаин легко проникает через поверхностные слои неповрежденных слизистых оболочек. Благодаря этому он может быть использован для терминальной анестезии. При местном воздействии на ткани кокаин вызывает сужение кровеносных сосудов; при закапывании его растворов в глаз, кроме того,

наблюдается расширение зрачка. Эти эффекты объясняются тем, что кокаин повышает чувствительность тканей к медиатору симпатических нервов и к адреналину, циркулирующему в крови.

Несмотря на сосудосуживающее действие кокаина, он все же довольно быстро всасывается в кровь даже через неповрежденные слизистые оболочки. Всосавшийся кокаин инактивируется в печени. Если скорость всасывания кокаина превышает скорость его обезвреживания в печени, то развиваются токсические явления резорбтивного действия этого вещества. Резорбтивное действие кокаина проявляется преимущественно в симптомах со стороны центральной нервной системы. Действие кокаина на центральную нервную систему начинается с коры головного мозга и распространяется на нижележащие отделы, причем первоначальное возбуждение сменяется быстро наступающим параличом.

Для токсического действия кокаина характерен стремительный темп развития симптомов отравления. Первые признаки отравления кокаином заключаются в психическом и моторном возбуждении вследствие возбуждающего влияния кокаина на кору головного мозга. Затем наступают клонические судороги. Вследствие возбуждения центров продолговатого мозга отмечаются учащение дыхания и повышение кровяного давления. Возбуждение спинного мозга проявляется в повышении рефлекторной возбудимости. При наличии симптомов возбуждения продолговатого и спинного мозга могут наступить явления угнетения коры — при этом больной впадает в бессознательное состояние.

В дальнейшем угнетение распространяется и на продолговатый мозг, и смерть обычно наступает вследствие паралича дыхательного центра.

Применение аналептиков при вызванном кокаином угнетении центров продолговатого мозга бывает, как правило, неэффективным, так как эти параличи являются следствием истощения нервных клеток в результате их чрезмерного предварительного возбуждения. Поэтому целесообразно при первых признаках резорбтивного действия кокаина принимать меры к предотвращению симптомов возбуждения центральной нервной системы. Подобным мероприятием является внутривенный барбитуратовый наркоз (тиопенталовый). При наступающей остановке дыхания рекомендуется искусственное дыхание. Так как кокаин быстро разрушается в печени (минимальная смертельная доза разрушается в течение 1 ч), прогноз даже при тяжелых отравлениях не является безнадежным.

Рекомендуют также к растворам кокаина прибавлять адреналин. Этим достигается более выраженное сужение сосудов, которое препятствует всасыванию кокаина и, следовательно, токсическому его действию. Вместе с тем замедление всасыва-

ния кокаина обеспечивает бо́льшую длительность местной анестезии.

Вследствие высокой токсичности кокаина его применяют только для терминальной анестезии в офтальмологической, риноларингологической и урологической практике. Для других методов местной анестезии пользуются менее токсическими синтетическими местноанестезирующими средствами. Используют также сосудосуживающее действие кокаина, развивающееся при местном его применении. Так, кокаин иногда включают в лекарственные прописи (капли, мази), назначаемые для лечения насморка, синуситов, конъюнктивитов и т. д.

При длительном применении кокаина к нему может возникнуть болезненное пристрастие — кокаинизм. Эйфория, возникающая под влиянием кокаина, характеризуется ощущениями повышенной мышечной силы и возросших умственных способностей. Нередко при этом возникают зрительные и тактильные галлюцинации.

Если кокаиниста лишают привычного для него яда, то у него развиваются явления абстиненции. Кокаинная абстиненция, в отличие от морфинной, не сопровождается соматическими расстройствами и ограничивается только тягостными психическими переживаниями.

Примечательно, что имеется большое сходство между явлениями, наблюдаемыми при кокаинизме и хроническом отравлении фенамином, вызываемом злоупотреблением этим веществом. Это сходство подтверждает заключение, что одним из факторов, участвующих в действии кокаина на центральную нервную систему, является повышение содержания норадреналина в центральных синапсах вследствие торможения его обратного захвата. Известно, что механизм действия фенамина заключается в накоплении норадреналина в синапсах вследствие усиления его выделения. Лечение кокаинизма заключается в немедленном прекращении дачи больному кокаина и в ряде психотерапевтических и общеукрепляющих мероприятий, которые должны осуществляться в закрытом лечебном учреждении со строгим режимом, исключающим возможность получения больным кокаина извне.

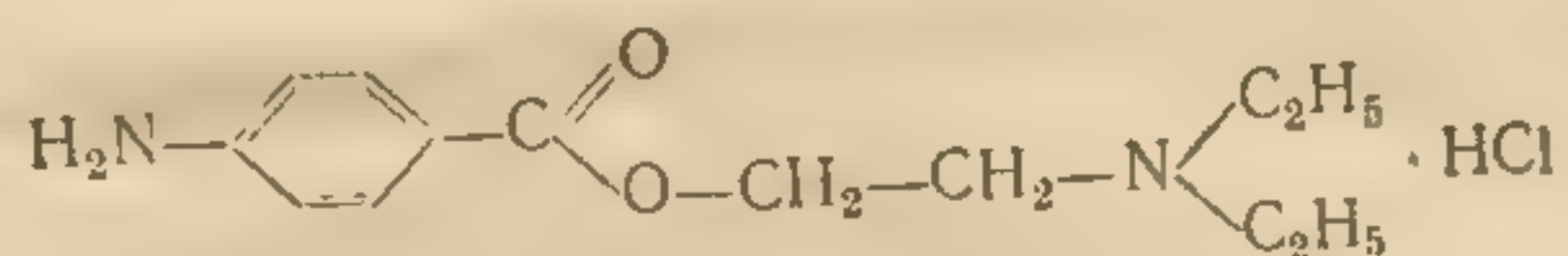
Следует сказать, что открытие В. К. Анрэпом анестезирующего действия кокаина было важнейшей, но непредвиденной находкой. Физиологическая активность кокаина была известна туземцам Перу, применявшим листья кока с незапамятных времен. Однако применялись они в виде жевания как возбуждающее средство, и это применение не указывало на возможность анестезирующего действия содержащихся в них веществ.

В этом отношении листья кока и их алкалоид кокаин занимают исключительное место в истории фармакологии, так как подавляющее количество алкалоидов, обладающих сильным физиологическим действием и нашедших применение в научной

медицине, были выделены из растений, применявшихся в народной медицине по тем же показаниям.

Находка В. К. Анрэпа примечательна тем, что им была открыта первая страница новой важной главы современной фармакологии. Надо отметить, что кокаин оказался не только первым, но и очень удачным по своим свойствам анестетиком. Он не обладает раздражающими свойствами, не повреждает тканей и не оставляет никаких местных последствий. Единственным, но очень существенным недостатком кокаина является его большая общая токсичность. Последующие изыскания местных анестетиков были направлены главным образом на создание веществ, обладающих меньшей токсичностью, чем кокаин.

Исключительно важное практическое значение среди местноанестезирующих веществ имеет новокаин, представляющий собой хлористоводородную соль сложного эфира, образованного диэтиламиноэтанолом и парааминобензойной кислотой.



Новокаин

Новокаин можно рассматривать как производное анестезина (см. ниже), в котором один водородный атом в спиртовой части молекулы заменен диэтиламиновой группой.

Токсичность новокаина в 4 раза меньше токсичности кокаина. В отличие от кокаина новокаин не суживает сосуды. Поэтому всасывание его в кровь происходит быстрее, чем всасывание кокаина. Часто при местной анестезии пользуются растворами новокаина с прибавлением адреналина. Так как при этом всасывание новокаина резко замедляется, то в такой комбинации новокаин при подкожном введении оказывается в 10 раз менее токсичным, чем кокаин, ибо разрушение его в печени по своей скорости превосходит разрушение кокаина.

Новокаин очень плохо проникает через неповрежденные слизистые оболочки, поэтому он практически не пригоден для терминальной анестезии, но он находит широчайшее применение в качестве средства для инфильтрационной анестезии и по широте терапевтического действия при этом виде анестезии во много раз превосходит кокаин. Новокаином пользуются и для спинномозговой анестезии. Однако для этой цели он не является совершенным анестезирующим средством, так как, сравнительно быстро омылаясь в организме, не обеспечивает достаточно длительной анестезии.

Хотя новокаин несравненно более безопасен, чем кокаин, однако и при анестезии новокаином могут наблюдаться токсические явления. Обычно это бывает связано с повышенной

индивидуальной чувствительностью к новокаину (идиосинкразия). Токсическое действие новокаина характеризуется явлениями возбуждения центральной нервной системы, переходящими в параличи, и напоминает токсические эффекты кокаина. Эти эффекты развиваются постепенно и могут быть устранены применением барбитуратов. Характерным проявлением токсического действия новокаина является также коллапс, развивающийся через короткий срок после его введения. Это осложнение может привести к смертельному исходу. Для борьбы с ним показаны мероприятия, направленные на повышение сосудистого тонуса и улучшение работы сердца (норадреналин, эфедрин, кофеин и т. д.).

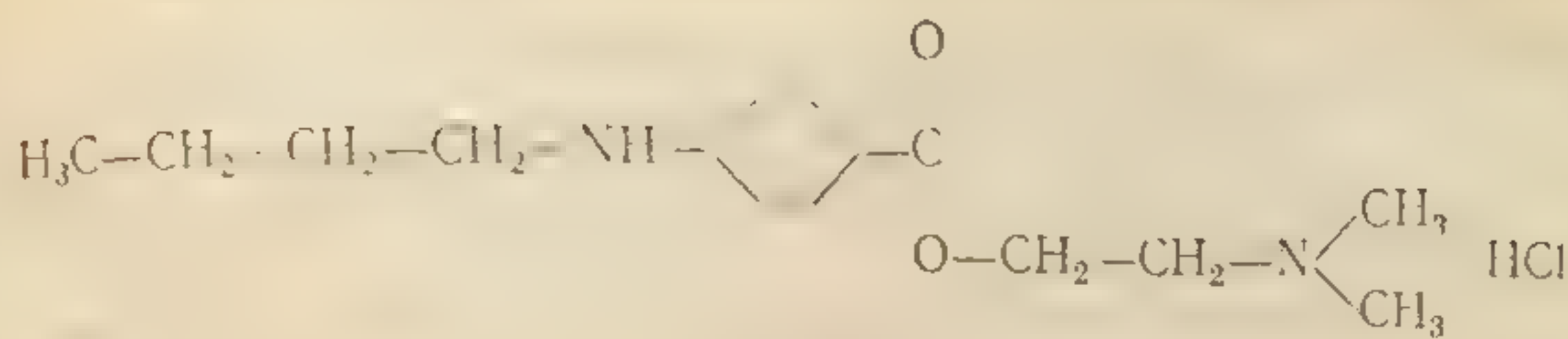
В настоящее время новокаином пользуются не только для целей местного обезболивания при хирургических вмешательствах, но и для лечения ряда нейрогенных заболеваний. При этом используют «новокаиновую блокаду» нервных проводников по А. В. Вишневскому или блокирование кожных рецепторов путем инфильтрации растворами новокаина участков кожной поверхности, иннервируемых из того же сегмента, из которого иннервируется область локализации патологического очага. Эти мероприятия могут прервать рефлекс, поддерживающий патологическую импульсацию, что зависит, вероятно, не только от местноанестезирующего, но и от резорбтивного действия новокаина.

Было установлено, что новокаин тормозит передачу нервных импульсов в ганглионарных синапсах, понижает чувствительность исполнительных органов к ацетилхолину, подавляет освобождение медиаторов (ацетилхолина и норадреналина) в нервных окончаниях, понижает прямую возбудимость скелетных мышц, моторных зон коры головного мозга, сердечной мышцы и т. д.

Таким образом, новокаин можно рассматривать как универсальный яд, препятствующий развитию возбудительных процессов. Вероятно, механизм этого универсального действия новокаина, включая и его местноанестезирующее действие, заключается в изменении проницаемости клеточных мембран к ионам калия, перенос которых через мембраны составляет основное физико-химическое содержание возбудительного процесса.

Для достижения резорбтивных эффектов новокаина его обычно вводят внутривенно или внутримышечно, а иногда и внутрь. Новокаином пользуются при лечении мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии, гипертонической болезни, поздних токсикозов беременности, язвенной болезни и т. д.

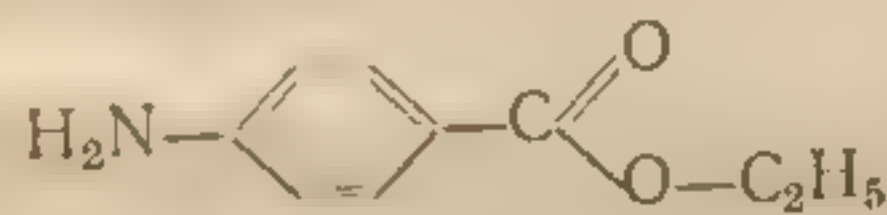
По химическому строению близок к новокаину дикаин, представляющий собой хлористоводородную соль парабугнил-аминобензойного сложного эфира диметиламиноэтанола.



Дикаин

Дикаин является в 10—15 раз более сильным анестезирующим агентом, чем новокаин, и приблизительно в 2 раза более сильным, чем кокаин. Вместе с тем, во столько же раз дикаин более токсичен, чем новокаин и кокаин. Особенность дикаина заключается в том, что он хорошо проникает через поверхностные слои слизистых оболочек и поэтому пригоден для терминальной анестезии. В этом отношении он имеет преимущество перед кокаином, так как он более стоек и не разлагается при стерилизации кипячением. Высокая токсичность дикаина исключает его применение при других видах анестезии, кроме терминальной.

Из синтетических местноанестезирующих веществ, относящихся к классу сложных эфиров, наиболее просто построенным соединением являлся анестезин. В отличие от структуры кокаина, в структуре анестезина отсутствует азот в спиртовой части молекулы, но зато имеется аминогруппа, присоединенная к ароматическому ядру.

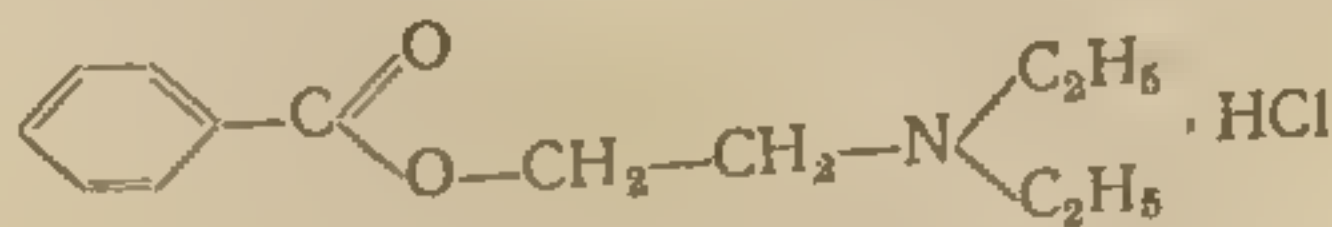


Анестезин

Анестезин является недостаточно сильным основанием для того, чтобы образовывать с кислотами стойкие растворимые соли, поэтому его применяют в виде основания.

Так как анестезин очень плохо растворим в воде, он не пригоден для местной анестезии в хирургической практике и используется как анестезирующее средство в виде присыпок, мазей, паст, свечей при болезненных ссадинах, язвах, трещинах, ожогах и т. д. При болях в области желудка, а также при неукротимой рвоте анестезин иногда назначают внутрь.

Бенкаин отличается от новокаина отсутствием аминогруппы у бензольного кольца.



Бенкаин

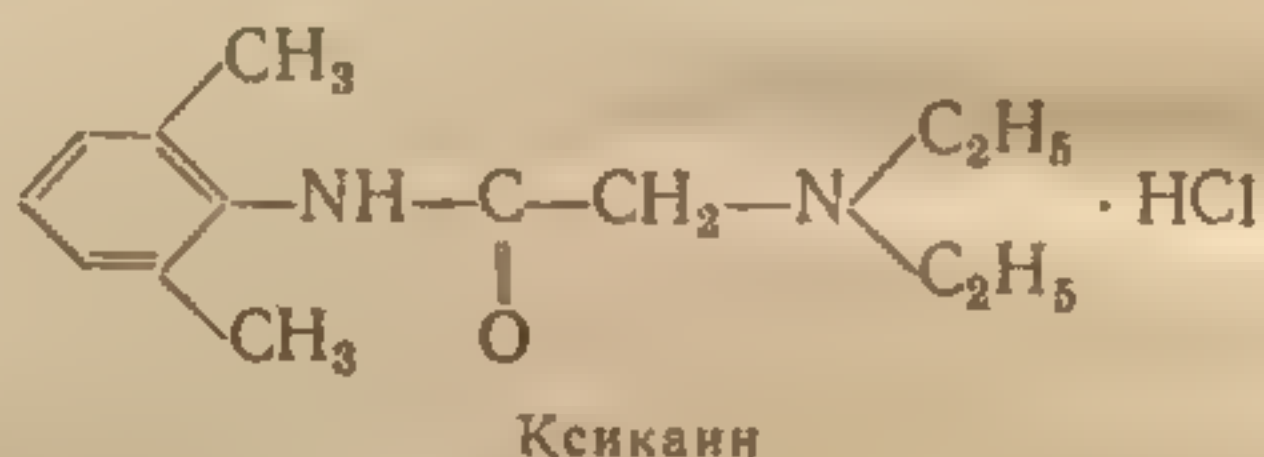
По анестезирующей силе близок к новокаину, но еще менее токсичен. Благодаря отсутствию остатка аминокислотной

кислоты может применяться в смеси с сульфамидами, не инактивируя их.

Пиромекаин всасывается слизистыми и потому пригоден для поверхностной анестезии, в виде 1—2 % раствора применяется в офтальмологической и оториноларингологической практике.

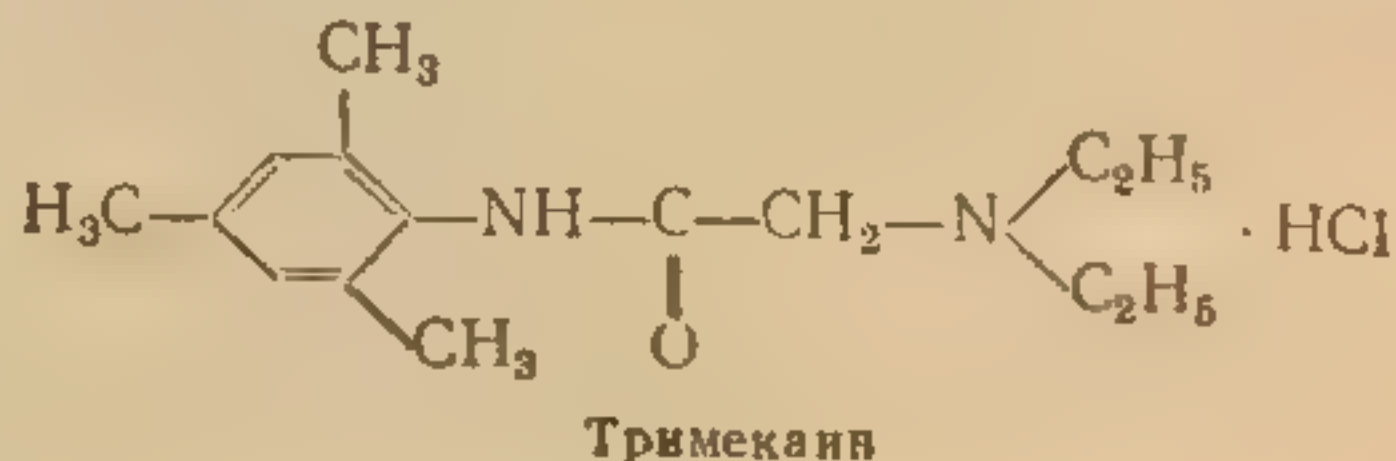
ГРУППА АМИДОВ

Как уже упоминалось, вещества этой группы вызывают более длительную анестезию, чем вещества группы сложных эфиров. Представитель этой группы — ксикаин — является амидом диэтиламиноуксусной кислоты, в структуре которого один водородный атом амидной группы заменен на 2,6-диметилфенильную группу. В отличие от рассмотренных выше анестезирующих веществ ксикаин содержит ароматическое ядро не в кислотной части молекулы.



Ксикаин является приблизительно в 2,5 раза более сильным анестезирующим веществом, чем новокаин: при его применении анестезия наступает раньше и имеет большую глубину и продолжительность. В отличие от новокаина ксикаин легко проникает через поверхностные слои эпителия слизистых оболочек и поэтому пригоден для терминальной анестезии. Ксикаин применяют также для инфильтрационной и проводниковой анестезии. По токсичности он существенно не отличается от новокаина. Таким образом, по широте терапевтического действия ксикаин имеет бесспорное преимущество перед новокаином и в настоящее время является наиболее широко применяемым за рубежом анестетиком.

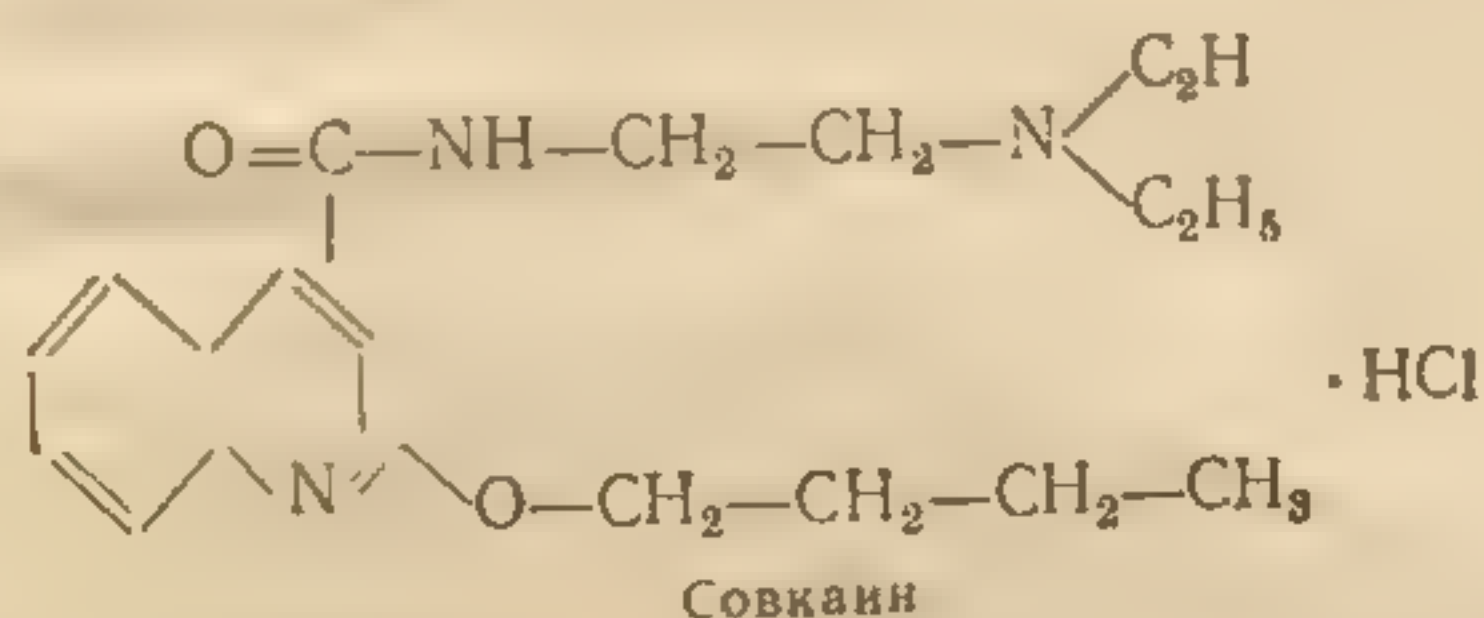
По химическому строению от ксикаина очень мало отличается тримекаин, содержащий в ароматическом ядре еще одну метильную группу. По силе и продолжительности анестезирующего действия при инфильтрационной и проводниковой анестезии тримекаин существенно не отличается от ксикаина. Однако в отличие от ксикаина тримекаин непригоден как средство для поверхностной анестезии слизистых оболочек, так как не всасывается ими. Как и ксикаин, тримекаин малотоксичен.



Кокаина хлоргидрат
в воде кристаллизуется
в виде конгломератов
роза, зева, гортани, у
ти кокаина его растворяют
стерилизацией (тинда
средства препарат в
и носа в количестве
ная) — 0,03 г.
Анестезин (Апа-
рошок. Назначают
внутри и в свечах
вая — 0,5 г, суточн
Новокаин (Нос-
иск. Выпускают
ров, по 1, 2, 5, 10
ется для инфильтра-
2 % в спринговом
в, 30 50 мл 0,2
0,2 0,5 5 мл
для инфильтра-

Среди местноанестезирующих средств, относящихся к группе амидов, практический интерес представляет совкаин, т. е. хлористоводородная соль диэтиламиноэтиламида — 2-бутоксипинхониновой кислоты. Совкаин является наиболее сильным из применяемых местноанестезирующих средств. Вместе с тем он даже более токсичен, чем кокаин. Основное преимущество совкаина заключается в большой продолжительности его анестезирующего действия, которая превосходит продолжительность действия новокаина приблизительно в 3 раза.

Совкаином можно пользоваться для терминальной анестезии, однако наиболее широко его применяют для спинномозговой анестезии, длительность которой достигает 3 ч. Вследствие высокой токсичности совкаина его применение связано с опасностью общего отравления, особенно при заболеваниях печени, при которых может быть нарушено обезвреживание этого вещества.



ПРЕПАРАТЫ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Кокаина хлоргидрат (Cocaini hydrochloridum). Легко растворимые в воде кристаллы. Применяется для терминальной анестезии конъюнктивы и роговицы (1—3 % растворы), слизистых носа, зева, гортани, уретры (2—5 %) и т. д. Ввиду нестойкости кокаина его растворы стерилизуют не кипячением, а дробной стерилизацией (тиндализацией). В качестве сосудосуживающего средства препарат включают в состав капель и мазей для глаз и носа в количестве 0,2—2 %. Высшая доза (разовая и суточная) — 0,03 г.

Анестезин (Anaesthesinum). Трудно растворимый в воде порошок. Назначают в присыпках, мазях, пастах (5—20 %), внутрь и в свечах (0,25—0,3 г на прием). Высшие дозы: разовая — 0,5 г, суточная — 1,5 г.

Новокаин (Novocainum). Хорошо растворимый в воде порошок. Выпускаются ампулы по 1, 2, 5 и 10 мл 1 % и 2 % растворов, по 1, 2, 5, 10 и 20 мл 0,25 % и 0,5 % растворов. Применяется для инфильтрационной (0,125—0,5 %), проводниковой (1—2 %) и спинномозговой (2—5 %) анестезии. Внутрь назначают по 30—50 мл 0,25—0,5 % раствора, в вену — от 1 до 15 мл 0,25—0,5 % раствора, в мышцу — 5 мл 2 % раствора. Высшие дозы: для инфильтрационной анестезии в виде 0,25 % раство-

ра — 500 мл, т. е. 1,25 г; в виде 0,5 % раствора — 150 мл, т. е. 0,75 г. В дальнейшем на протяжении каждого часа операции не более 1000 мл 0,25 % раствора (т. е. 2,5 г) и не более 400 мл 0,5 % раствора (т. е. 2 г). Высшие дозы при приеме внутрь: разовая — 0,25 г, суточная — 0,75 г, в мышцу — 0,1 г (разовая и суточная); в вену — разовая 0,05 г, суточная — 0,1 г.

Дикаин (Dicainum, Tetracaini hydrochloridum). Растворимый в воде порошок. Применяется для терминальной анестезии конъюнктивы и роговицы (0,1—2 %), слизистых носа, зева и бронхов (2 %). Высшие дозы: для анестезии верхних дыхательных путей — 0,09 г (3 мл 3 % раствора); для перидуральной анестезии — 0,075 г (25 мл 0,3 % раствора).

Ксикаин (Xucainum, Lidocaini hydrochloridum). Хорошо растворимый в воде порошок. Для терминальной анестезии применяется в виде 1—5 % растворов (не более 20 мл), для инфильтрационной — 0,25 % (не более 1000 мл) или 0,5 % (не более 500 мл), для проводниковой — 0,5—2 % (не более 20 мл).

Тримекаин (Trimesainum). Легко растворимый в воде порошок. Для инфильтрационной анестезии применяют 0,25 % раствор (не более 800 мл), 0,5 % (не более 400 мл) и 1 % растворы (до 100 мл); для проводниковой анестезии — 1 % (до 100 мл) и 2 % (до 20 мл) растворы.

Совкаин (Sovcainum, Cinchocaini hydrochloridum). Растворимый в воде порошок. Выпускаются ампулы по 1 мл 0,5 % и 1 % растворов. Применяется для спинномозговой (0,8—1 мл 0,5—1 % раствора) анестезии. Высшая доза (в спинномозговой канал) — 0,01 г.

Бенкаин (Bencainum). Легко растворимый в воде порошок. Применяется для инфильтрационной анестезии, главным образом в стоматологии в виде 0,5—2 % растворов.

С В Проблема и
— В
СССР, 1978, с. 15
С В Итрат
1974.
С. В. Положение
ее современные пути. Б
с. 23
С. В. Поиск центр
ным биологически акти
с. 3.
С. В. Проблема
кол., 1976, № 4, с. 389
С. В. Новые ней
блемы экспериментал
IX пятилетку. Л.: ИЗ
С. В., Гребенкин
рецепторов централ
1946, № 3, с. 28.
С. В., Беленьки
и фармакологически
и токсикол., 1953, №
С. В., Беленьк
ка, бочка — Л.: Ме
С. В., Борода
вспротропных сред
цина, 1962, с. 149.
С. В., Заводо
ментальные обосн
С. В., Заводо
и их фармакотера
Бородкин Ю. С. Анти
Бородкин Ю. С., Кра
дичина, 1976.
С. Н., Розен
ва — Л.: Медици
С. Н., Зау
Денисенко П. П. Га
Л.: Медгиз, 1959
Денисенко П. П. Це
Заводская И. С., За
в развитии ней
ническое исслед
Заводская И. С.,
средств на нейр
Ильченко Р. Ю
ствола мозга

СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Аничков С. В. Проблема изыскания новых средств, влияющих на центральную нервную систему. — В кн.: Ежегодник ИЭМ АМН СССР. Л., ИЭМ АМН СССР, 1958, с. 153.
- Аничков С. В. Избирательное действие медиаторных средств. — Л.: Медицина, 1974.
- Аничков С. В. Положение фармакологии среди других биологических наук и ее современные пути. Брошюра первого кравковского чтения. — М., 1975, с. 23.
- Аничков С. В. Поиск центральных нейротропных средств, близких к естественным биологически активным веществам. — Вести. АМН СССР, 1976, № 9, с. 3.
- Аничков С. В. Проблема структуры холинорецепторов. — Фармакол. и токсикол., 1976, № 4, с. 389.
- Аничков С. В. Новые нейротропные средства (синтез и изучение). В кн.: Проблемы экспериментальной медицины. Итоги работы ИЭМ АМН СССР за IX пятилетку. Л.: ИЭМ АМН СССР, 1978, с. 61.
- Аничков С. В., Гребенкина М. А. Фармакологическая характеристика холинорецепторов центральной нервной системы. — Бюлл. exper. биол. и мед., 1946, № 3, с. 28.
- Аничков С. В., Беленький М. Л. О зависимости между химической структурой и фармакологическим действием холинолитических средств. — Фармакол. и токсикол., 1953, № 1, с. 5.
- Аничков С. В., Беленький М. Л. Фармакология химиорецепторов каротидного клубочка. — Л.: Медгиз, 1962.
- Аничков С. В., Бородин Ю. С. Антифеины как новая группа центральных нейротропных средств. — В кн.: Новые седативные средства. Л.: Медицина, 1962, с. 149.
- Аничков С. В., Заводская И. С. Фармакотерапия язвенной болезни (экспериментальные обоснования). — Л.: Медицина, 1965.
- Аничков С. В., Заводская И. С., Морев Е. В. и др. Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия. — Л.: Медицина, 1969.
- Бородин Ю. С. Антифеины. — М.: Медицина, 1966.
- Бородин Ю. С., Крауз В. А. Фармакология краткосрочной памяти. — Л.: Медицина, 1976.
- Голиков С. Н., Розенгарт В. И. Холинэстеразы и антихолинэстеразные вещества. — Л.: Медицина, 1964.
- Голиков С. Н., Заугольников С. Д. Реактиваторы холинэстераз. — Л.: Медицина, 1970.
- Денисенко П. П. Ганглиолитики (фармакология и клиническое применение). — Л.: Медгиз, 1959.
- Денисенко П. П. Центральные холинолитики. — Л.: Медицина, 1965.
- Заводская И. С., Забродин О. Н., Зубцовский В. Н. и др. Роль норадреналина в развитии нейрогенной дистрофии миокарда (экспериментальное и клиническое исследование). — Кардиология, 1972, № 12, с. 74.
- Заводская И. С., Морев Е. В., Новикова Н. А. Влияние нейротропных средств на нейрогенные поражения сердца. — М.: Медицина, 1977.
- Ильющенок Р. Ю. Нейро-гуморальные механизмы ретикулярной формации ствола мозга. — М.: Наука, 1965.

- Карасик В. М. Биохимические основы фармакологического действия. — Успехи биол. химии, 1958, № 3, с. 71.
- Корхов В. В. Нейрогенные дистрофии печени и ее фармакология. — Л., Медицина, 1974.
- Кузнецов С. Г., Голиков С. Н. Синтетические атропиноподобные вещества. — Л.: Медгиз, 1962.
- Лосев Н. А. Нейрофармакологический анализ центрального действия нового Н-холинолитика препарата ИЭМ-506. — Фармакол. и токсикол., 1972, № 5, с. 544.
- Лосев Н. А., Бородкин Ю. С. Электроэнцефалографический анализ прямого влияния ряда адренергических средств на нейронные популяции ретикулярной формации среднего мозга. — Фармакол. и токсикол., 1972, № 5, с. 549.
- Машковский М. Д. Энкефалины и эндорфины — новый класс биогенных физиологически активных веществ. — Тер. арх., 1978, № 5, с. 126.
- Харкевич Д. А. Ганглионарные средства. — М.: Медгиз, 1962.
- Харкевич Д. А. Фармакология курареподобных средств. — М.: Медицина, 1969.
- Хромов-Борисов Н. В., Михельсон М. Я., Данилов А. Ф. Расположение активных групп в холинорецепторах скелетных мышц. — В кн.: Материалы конф. «Связь физиологической активности лекарственных веществ с их физико-химическими свойствами». Л., 1966, с. 71.
- Abel E. Drugs and Behavior. A Primers in Neuropsychopharmacology. — New York, 1979.
- Arviado D. Krantz and Carrs. Pharmacologic Principles of Medical Practice Eighth Ed. New York, 1972.
- Belleau. B. Structure and activity of adrenergic receptors of catecholamines and certain related compounds. — Adv. Drug Res., 1965, v. 2, p. 89.
- Douglas W. Autacoids. «Histamine and Antihistamines, 5-Hydroxytryptamine and Antagonists. Polipeptides. Prostaglandines». — In: G. Goodman and A. Gilmans (Eds.) Pharmacological Basis of Therapeutics. Fifth Ed. New York, 1975, p. 589—630.
- Doria M. Warburton. Brain, Behavior and Drugs. — New York, 1975.
- Hirshowitz B. H₂-Histamine Receptors. — Ann. Rev. Pharmacol., 1979, v. 19, p. 203—244.
- Koelle G. B., Nickerson M., Innes J., Volle R. L. Drugs Acting at Synaptic and Neuroeffector Junction Sites. — In: G. Goodman, A. Gilmans (Eds.). Pharmacological Basis of Therapeutics. Fifth Ed. New York, 1975, p. 404—575.
- Lipton M. A., Mascies A., di, Keith R. (Eds.). Psychopharmacology. A Generation of Progress. — N. Y.: Raven Press, 1978.
- Simon E. I., Hiller J. M. The Opiate Receptors. — Ann. Rev. Pharmacol., 1978, v. 18, p. 371—394.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Адреналин 6, 12, 18, 34, 58, 61, 62, 72, 74, 81, 84, 91, 151, 154, 155, 157—159, 163—165, 168—174, 176—185, 188, 197—199, 201, 204, 207, 209, 210, 237, 240, 257, 303, 336, 354, 371
АДФ (аденозиндифосфорная кислота) 61, 157
Азапетин 200
Алкоголь (спирт) 252, 284—289, 352
Альфадолон 275
Альфахалон 275
Амелин 48, 299, 300
Амидопирин 320—322, 325
Амизил (бенактизин, диазил) 12, 47, 52, 55, 129—131, 133, 135, 138, 139, 143, 300
Аминазин (хлорпромазин) 325—332, 334, 336, 342, 343
Аминалон 229
Амитриптилин 337, 345
АМФ (аденозинмонофосфорная кислота) 7, 157, 158, 329, 342, 353, 354, 361
Анальгин 320—322, 325
Анабазин 64, 65, 80—82, 84, 87, 145
Анаприлин (индерал, пропранолол) 204—206, 212
Анатруксоний 102, 103, 148
Анестезин 371, 373, 375
Анилин 300, 316, 322
Антипирин 300, 316, 317, 320—322, 325
Антифебрин 316, 317, 322
Антифеины 359, 360
Апоморфин 288, 297, 304, 332
Апрофен 44, 45, 56, 129, 139, 144
Ареколин 37—39, 127, 128, 130—132, 136
Армин 116, 150
Арпенал 44, 45, 55, 56, 144
Арфонад 89, 90, 147
Атропин 6, 29, 31, 32, 44, 47, 49, 55, 56, 65, 68, 75, 121, 132, 133, 142, 143, 200, 236, 298, 305
АТФ (аденозинтрифосфорная кислота) 23, 26, 61, 70, 72, 96, 153, 154, 157, 158
Ацеклидин 36, 37, 54, 142
Ацетилсалициловая кислота (аспирин) 300, 316, 318, 319, 324
Ацетилхолин 7, 8, 10—12, 18, 20—29, 32—42, 46, 53, 58—69, 71, 74—79, 82, 83, 85, 86, 91, 92, 100—102, 104, 105, 107—112, 115—118, 120—127, 129, 130, 135, 137, 141, 151, 154, 163, 167, 168, 178, 184, 203, 208, 209, 372
Бантин 41, 56
Барбамил (амитал) 267, 268, 278, 283
Барбитал (веронал) 267, 268, 278, 282, 283, 291, 321
Барбитураты 265—272, 276—278, 282, 290, 291, 321, 349, 369
Барбитуровая кислота 266—268, 270, 278
Бемегрид 271
Бензамон 36, 37, 142
Бензацин 48, 55, 138
Бензеразид 296—297
Бензогексоний 90, 91, 145, 146
Бензодиазепин 195, 281, 294, 348—350
Бензодиазепины производные 195, 199, 203
Бензонал 292
Бенкаин 373, 376
Бетанехол 35, 54
Бетанидин 207
Ботулотоксин 18
Брелий (орнид) 17, 160, 207, 208, 213, 236, 237, 246
Бромиды 290, 345—347
Бромизовал (бромурал) 280, 281
Бутадион 320—322, 325
Бутилхлоралгидрат 279, 280
Бутирилхолин 110
Бутирофенон 325, 332, 333, 341, 342, 344

Валерьяна 345, 347, 350
Валетамат (мурель) 41
Галантамин 113, 122, 150
Галоидалкиламин 195—198
Галоперидол 332, 333, 342—344
Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК, ГАБА) 10, 229—232, 274
Ганглерон 44, 45, 56
Гастрофин 52, 53, 97
Гедонал 281
Гексаметиленбистриметиламмоний 90
Гексамидин 294, 295
Гексенал 268—272
Гексобарбитал 268, 278, 283
Гексоний (гексаметоний) 57, 60, 62, 65, 66, 68, 90—92, 96—99, 246, 247
Гельземин 62
Гемихолин 18, 59, 68
Героин 308
Гигроний 89, 90, 146
Гидергин 167
Гидразин 340
Гидрокодон 309, 324
5-Гидрокситриптофан (5-НТР) 219, 220, 222
Гиосциамин 47
Гистамин 10, 184, 222—226, 273, 305
Гистидин 222
Глиния 48, 49
Глицерин 289
Глицин 10, 229, 231, 232, 362, 363
Гоматропин 48, 49, 51, 55, 143
Гоматропина-метилбромид 51, 52
Гуанетидин (октадин) 17, 160, 207—209, 213, 236, 237
Гуаноклор 207
Гуаноксан 208
Дезметиламитриптилин 337
Дезметилимипрамин 337
Декаметоний 65—67, 100—103, 105, 109
Диазепам (седуксен) 231, 294, 295, 349—351
Диазепины 231
Диакарб 295
Дибенамин 195—197, 202, 237
Дибензазепин 195, 200
Дибутоллин 41
Дигидроэрготамин 202, 212
Дигидроэрготоксин 202
Дигидроэритронидин 108, 130
Дизопропилфторфосфат (ДФФ), 115, 118, 119
Диканн 372, 373, 376
Диколлин 93
Димедрол 225—227, 343
Димеколин 93, 146
1, 1-Диметил-4-фенилпиперазин (ДМПП) 81, 85
3, 4-Диоксиминдальная кислота 164
3, 4-Диоксиминдальный альдегид 164
Диоксифенилаланин (ДОФА, ДОРА) 17, 152, 153, 161, 192, 214, 217, 243—248, 296—299, 329
3, 4-Диоксифенилизопропиламин 161, 162
Диоксоний 148
Дионин 308, 309, 323
Дипиросим 119, 150
Диплацин 102, 148
Дипразин 225, 227
Дипрофен 139
Дисульфирам (антабус, тетурам) 193
Дитилин (сукцинилхолин) 102, 109, 149, 273
Диуретин 355
Дифацил 12
Дифенин 290—292, 295

- Дихлоризопротеренол (ДСТ) 167, 204, 205, 237, 239
 Диэтилаид лизергиновой кислоты (LSD) 201, 219
 Диэтилтиокарбонат 193
 Диэтилтриптамин 219
 Дофамин (допамин) 10, 62, 151—153, 161, 193, 194, 214, 216, 217, 220, 295—298, 329, 335, 338, 342
 Дроперидол 324, 333, 344
 Женьшень корень 364
 Закись азота 249, 250, 254, 255, 261, 265, 282
 Заманиха 365
 Зарин 114
 Изадрин (изопротеренол) 12, 155, 169, 172—174, 176, 179, 184, 185, 187—189, 204—206, 211, 215, 216, 237—239
 Изопротан 349, 351
 Имбретил 106
 Имидазол 195, 199, 203
 Имизин (имипрамин, тофранил, мелипрамин) 166, 336—339, 343, 345
 Имипрамин 18, 221
 Индерал (пропранолол) 179
 Индол 217, 334, 340
 Индопан 340
 Ипразид (ипронназид) 161, 165, 243, 338—341, 343, 345
 Исмелин (изобарин) 209, 213
 ИЭМ-196 40, 41, 43
 ИЭМ-401 138
 Калия бромид 351
 — перманганат 306
 Камфоний 92, 146
 Камфора 355, 358, 364
 Карбахолин 12, 33, 35, 37, 54, 58, 65, 66, 100, 106, 141
 Карбидопа 296, 297
 Карбоген 271, 359, 364
 Карбромал (адалин) 280, 284
 Катехоламины 4, 63, 72, 73, 100, 151, 152, 154, 157, 158, 164, 166, 167, 169—171, 175, 186, 189, 192, 238, 239, 241, 273, 342, 354
 Катехол-о-метилтрансфераза (КОМТ) 18, 163—165, 167, 170, 172, 186—189, 191
 Кватерон 89, 146
 Кетамин 273, 274
 Клонидин 202
 Кодеин 7, 301, 307—309, 319, 323
 Кокаин 18, 166, 168, 202, 368—373, 375
 Кондельфин 108, 109, 149
 Кониин 62, 64, 80, 83, 84
 Коразол 271, 291, 306, 335, 355—357, 363
 Кордиамин 357, 358, 364
 Кофеин 351—355, 359, 360, 363, 372
 Ксикаин (лидокаин) 374, 376
 Ксилохолин (ТМ-10) 207, 208
 Кураре 56, 65, 101, 112
 Курарин 60, 65—68
 Левзея 365
 Леводопа 299, 300
 Лидол (меперидин) 312
 Лимонник 365
 Лития соли 336, 344
 Лобелин 62, 64, 80, 84, 87, 145
 Мезатон (фенилэфрин, неосинефрин) 12, 100, 170, 175, 186, 187, 210
 Мекамиламин (мекамин) 68, 89, 90
 Мелликтин 108, 109, 149
 Мепанит 41
 Мепротан (мепробамат) 348, 349, 351
 Месфанил 41
 Метадрин (N-метилдреналин) 172
 Метамизил 12, 48, 55, 130, 131, 134, 136—140, 144
 Метанефрин 163
 Метараминол (арамин) 187
 Метацин 51, 52, 56, 143
 Метеразия 327, 330, 343
 α-Метиламизил 50
 Метилдноксифенилаланин (метилдофа) 17
 α-метилдофамин 161
 β-метилдифацил 46, 130, 132
 Метилдофа (альдомет) 17, 161, 168, 213
 Метилксантины 351, 355, 359
 Метилсалицилат 318, 320, 324
 α-Метилнорадреналин 161, 162
 α-метилпаратирозин 245
 α-метилтирозин 17, 161, 162, 192, 193
 N-метилпиперидин 94
 Метилтиоурацил 140, 141
 Метилтриптамин 340
 Метогекситап 269
 Метоксифлуран 255, 264, 265, 282
 Меторин 333, 344
 Мефенитон 292
 Мехолин (мехолил, метахолин) 12, 31, 35, 37, 46, 54
 Мидантан (амантадин) 299, 300
 Морфин 7, 134, 223, 300—316, 323, 324, 335
 Мускарин 6, 28, 29, 36, 37, 123
 Налоксон 310, 311, 314, 315, 324
 Налорфин 306, 307, 310, 311, 314, 324
 Налтрексон 310, 311
 Нанофин 94, 147
 Натрия бромид 350
 — оксибутират 274
 — салицилат 318, 320, 324, 355
 Нафтизин (санорин, нафазолин) 194, 211
 Ниаламид 340, 345
 Нибуфин 116, 150
 Нивалин 113
 Никотин 28, 29, 43, 56, 60, 62, 64, 66, 75, 80, 82—85, 87, 107, 124, 127—130, 132, 133, 139, 154
 Нитразепам (эуноктин) 281, 284
 Новокаин 343, 371—375
 Ноксирон (глутатемид) 276, 281, 282, 284
 Норадреналин 10—12, 17—19, 62, 72, 73, 96, 98, 151—155, 158—169, 171—174, 176, 179, 184—186, 188—190, 192—194, 196, 198, 201—204, 206—211, 213—217, 219—221, 233, 235—248, 335, 336—342, 370, 372
 Норметанефрин 163
 Оксазепам 349—351
 Оксотреморин 39
 Окспренолол (тразикор, коретол) 206, 213
 Октадин (гуанетидин) 17, 160, 207—209, 213, 236, 237
 Омнопон 323
 Опий 300, 301, 307, 323
 Орципреналин (алупент) 188, 211
 ПАМ (пиридин-альдоксил-метинид) 119
 Пантокрин 365
 Папаверин 323
 Паральдегид 278, 280
 Парамион 65—67
 Парахлорфенилаланин 220, 222
 Парацетамол 322, 323, 325
 Паредрин (гидроксиамфетамин) 194
 Пахикарпин 94, 147
 Пенициллин 231
 Пентамин 92, 146
 Пентафен 44, 45, 129, 133, 139
 Пентолиний 93
 Петрихлорал (перихлор) 279
 Пикротоксин 231
 Пилокарпин 6, 31, 34, 37, 38, 54, 111, 142, 178
 Пимозид 334
 Пиперидин 80, 84, 94, 281
 Пипероксан 199, 200
 Пиразолон 300, 316, 318, 320
 Пиридин 81, 83, 281
 Пирил 94, 147
 Пирогаллол 107, 165

Пироксалин 107, 152, 163, 188, 241
Пиромексин 374
Пиррофос 116, 150
Пирроксан 200, 212
Пирролидин 80, 83
Платифиллин 50, 51, 149
ПМГА 82, 124
Предиян (виадрил) 274, 275
Пробантин 41, 56
Прозерин (простигмин) 113, 114, 118, 120, 121, 133, 139, 150
Промедол 312, 314, 324, 343
Пронеталол (неталид) 167, 204, 205
Пропазин 330, 343
Пропандиола производные 348
Пропанидид 272, 273
β-Пропиламинил 50
Пропранолол (индерал) 179
Простагландины 227, 229, 319
Протеренол 216
Пурина производные 351, 352, 359
Резерпин 17, 160, 161, 168, 192, 193, 202, 220, 221, 243, 334—336, 339, 341, 342, 344
Резорцин 188
Ридинол 240, 300
Ритетроний 103, 104
Салициламид 318, 320, 324
Салицилаты 316, 318—320, 322
Салициловая кислота 300, 316, 318
Сальбутанол 188, 189
Секабарбитал 269, 278
Семикарбазин 231
Серотонин (5-HT) 217—222, 335, 336, 338, 341
Симпатолитин 197, 198, 237, 238
Синтропан 48
Скополамин 47, 49, 51, 129, 143
Скополамина метилбромид 51, 52, 56
Совкаин 375, 376
Сотеренол 189
Спазмолитин (дифацил, тразентин) 12, 42—47, 56, 129, 130, 132, 133, 139—141, 144
Спартеин 62, 64
Снорыньи алкалоиды 195, 201, 202, 212, 219
Стрихнин 232, 335, 355, 361—364
Субехолин (коркони) 65, 87
Табекс 145
Табун 114
Тебаин 307—309
Текодин 309, 323
Темехин 147
Тензилон (эдропониум) 113, 114, 120, 122
Теобромин 351, 352, 355
Теофиллин 351—353, 355
Теркуроний 103
Тетрагидроэритроидин 108
Тетраметиламмоний (ТМА) 79—82, 88, 90, 107
Тетраэтиламмоний (ТЭА) 64, 67, 88, 89, 97
Тетридин 281, 284
Тетурам (антабус, дисульфирам) 288
Тибамат 349
Тиопентал 268—272, 369
Тиопентал-натрий 270
Тиоридазин 330, 343
Тиотиксен 332, 344
Тиамин 18, 159—161, 167, 171, 176, 190, 192, 194
Тирозин 17, 152, 153, 161, 192, 214, 245, 247
Тифен 44, 45, 56, 129
Толазолин (присколь, бензолин) 199
Трансамин 340
Треморин 39
Тримекаин 374, 376
Триметилборниламмоний йодид (ТМБА) 97
Триметин 293—295
Триптофан 219, 220
Трифлуперидол 333, 344

Трифлазин 327, 331, 344
Трихлорэтанол 327, 341, 344
Трихлорэтилен 279
Тропафен 200, 201, 211
Тропацин 44, 45, 54
Тропин 44, 47, 49, 195, 200, 204
d-Тубокурарин 56, 57, 75, 101, 103, 107, 109, 140, 148
Углекислота 359
Уретан 277, 278, 281
Фенадон (метадон) 312, 314, 324
Фенамин (амфетамин) 18, 167, 170—172, 176, 190—194, 203, 211, 233, 332, 340, 370
Фенатропин 52, 53
Фенацетин 300, 322, 323, 325
Фенибут 231
Фенилаланин 152
Фенилэтиламины 169
Фенобарбитал (люминал) 268, 278, 283, 290, 292, 294, 295, 321
Феноксифензамин 167, 197, 198, 247
Фенотиазин 227, 325—328, 331, 332, 349
Фентанил 313, 324, 333, 344
Фентоламин (регитин) 199, 212, 216
Фепрацет 203, 235, 236
Фетанол 186, 187, 210
Физостигмин 20, 67, 75, 111—114, 118, 130, 149, 178
Флакседил 107
Флуспирилен 334
Формальдегид 289
Фосфакол 116, 121, 133, 150
Фторотан 254, 255, 263—265, 282
Фторофеназин 327, 331, 341
Фурамон 36
Хлоралгидрат 276—279, 282, 283
Хлордиазепоксид (эллиум) 349—351
Хлоробутанолгидрат (хлорэтон) 279, 284
Хлороформ 250, 254, 258, 261—264, 278, 282
Хлорпротиксен 332, 344
Хлорэтил 255, 263, 282
Холин 21, 22, 26, 33, 64, 85, 110, 117
Циклобарбитал 267, 269, 278, 283
Циклодол 299, 300
Циклопропан 254, 255, 265, 266, 282
Циметидин 225
Цитизин 62, 64, 84, 87
Цититон 145, 306
Эзерин 111
Элеутерококк 365
Эндорфины 315, 316
Энкефалины 315, 316
Энтерамин 217, 218
Эргоновин (эрогаметрин) 201
Эрготамин 201, 202, 212
Эрготоксин 167, 201, 202
d-Эритросидин 108
Этаминал 268, 269, 278
Этаминал-натрий (нембутал) 267, 283
Этаперазин 327, 330, 343
d-Этилдифацил 46
Этилен 255
Этиленгликоль 289
Этилморфин 308, 309, 323
Этилхлорвинил (плацидил) 279, 280
Этимизол (этилиорантифен) 271, 306, 353, 359—361, 364
Этосукцимид 393—395
Этотонин 292
Эуфиллин (аминофиллин) 355
Эуфталмин 48, 55
Эфедрин 18, 160, 167, 170, 171, 176, 190, 191, 339, 340, 372
Эфир 134, 249, 250, 252, 255, 256, 258, 262, 264, 265, 282, 368
2268F36

ОГЛАВЛЕНИЕ

От редактора	3
Введение	5
Глава I. Медиаторы нервных импульсов, их агонисты и антагонисты (медиаторные средства)	9
Глава II. Ацетилхолин-медиатор и механизм его действия	20
Глава III. Фармакология периферических М-холинорецепторов	28
Распределение М-холинорецепторов в тканях и органах	28
М-холиномиметики	32
М-Н-холиномиметик карбахолин	33
Избирательные М-холиномиметики	35
Холинолитики	39
М-Н-холинолитики	39
Избирательные М-холинолитики	47
Четвертичные производные избирательных М-холинолитиков, обладающие М-Н-холинолитическим действием	51
Применение М-холиномиметиков и М-холинолитиков	54
Глава IV. Фармакология периферических Н-холинорецепторов	56
Местоположение Н-холинорецепторов	56
Н-холинорецепторы вегетативных ганглиев	58
Н-холинорецепторы мозгового слоя надпочечников	61
Н-холинорецепторы каротидных клубочков	63
Н-холинорецепторы поперечнополосатых мышц	74
Н-холиномиметики	79
Ганглиолитики и их применение	88
Периферические миорелаксанты и их применение	100
Глава V. Антихолинэстеразные вещества и реактиваторы холинэстеразы	109
Глава VI. Структура холинорецепторов	122
Глава VII. Фармакология центральных холинорецепторов	126
Глава VIII. Препараты холинергических средств	141
Препараты М-холиномиметиков	141
Препараты М-холинолитиков	142
Препараты Н-холиномиметиков	145
Ганглиоблокаторы	145
Периферические миорелаксанты	148
Препараты антихолинэстеразных веществ и реактиваторы холинэстеразы	149
Глава IX. Фармакология адренорецепторов	151
Норадреналин-медиатор и адренорецепторы	151
Адреномиметики	169
Связь между строением и действием адреномиметиков и их классификация	169
Адреналин	176
α -Адреномиметики	185
β -Адреномиметики	187
Адреномиметики непрямого действия (пресинаптические адреномиметики)	189

Адрено- и симпатолитики	195
Постсинаптические α -адренолитики (α -адреноблокаторы)	195
Постсинаптические β -адренолитики (β -адреноблокаторы)	204
Пресинаптические симпатолитики (блокаторы адренергических нейронов)	206
Препараты адренергических средств	209
α -Адреномиметики	210
β -Адреномиметики	211
Адреномиметики непрямого действия	211
α -Адреноблокаторы	212
β -Адреноблокаторы	212
Пресинаптические симпатолитики	213
Глава X. Участие биогенных моноаминов и некоторых других естественных агентов в передаче импульсов в центральных синапсах	213
Норадреналин как медиатор в центральной нервной системе	213
Дофамин	216
Серотонин	217
Гистамин и его антагонисты	222
Простагландины	227
Аминокислоты аминалон и глицин	229
Глава XI. Участие норадреналина-медиатора в образовании нейрогенных дистрофий	233
Глава XII. Ингибиторы центральной нервной системы	248
Наркотические и снотворные средства	248
Ингаляционные наркотические вещества	255
Летучие жидкости	255
Наркотические газы	264
Нелетучие наркотические средства	266
Барбитураты	266
Применение барбитуратов для внутривенного наркоза	270
Небарбитураты, применяемые для внутривенного наркоза	272
Применение нелетучих наркотических средств в качестве снотворных	275
Препараты наркотических и снотворных средств	282
Алифатические алкоголи	284
Этиловый алкоголь	284
Другие алкоголи	288
Противосудорожные средства	289
Средства, применяемые при паркинсонизме	295
Глава XIII. Анальгетики	300
Наркотические анальгетики	301
Ненаркотические анальгетики	316
Салициловая кислота и ее производные	318
Производные пиразолона	320
Производные анилина	322
Препараты анальгезирующих веществ	323
Глава XIV. Антипсихотические средства	325
Нейролептики	326
Производные фенотиазина	326
Производные тioxантена	331
Производные бутирофенона	332
Резерпин	334
Средства, применяемые при аффективных, маниакальных и депрессивных расстройствах	336
Соли лития	336
Трициклические антидепрессанты	337
Ингибиторы аминоксидазы как антидепрессантные средства	339
Препараты антипсихотических средств	343
Глава XV. Седативные и транквилизаторы	345
	383

Седативные средства	345
Соли брома	345
Валериана	347
Транквилизаторы	348
Карбаматы пропандиола	348
Производные бензодиазепина	349
Глава XVI. Аналептики	351
Метилксантины (производные пурина)	351
Коразол	356
Кордиамин	357
Камфора	358
Углекислота	359
Этимизол	359
Стрихнин	361
Препараты аналептиков	363
Средства, тонизирующие центральную нервную систему, и их препараты	364
Глава XVII. Местноанестезирующие средства	365
Группа сложных эфиров	368
Группа амидов	374
Препараты местных анестетиков	375
Список основной литературы	377
Предметный указатель	379

Сергей Викторович Аничков

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

Редактор Н. С. Сапронов
 Редактор издательства Е. Н. Старопольская
 Художественный редактор О. Н. Советникова
 Переплет художника В. Н. Нечаева
 Технический редактор Л. Б. Резникова
 Корректор А. Ф. Лукичева

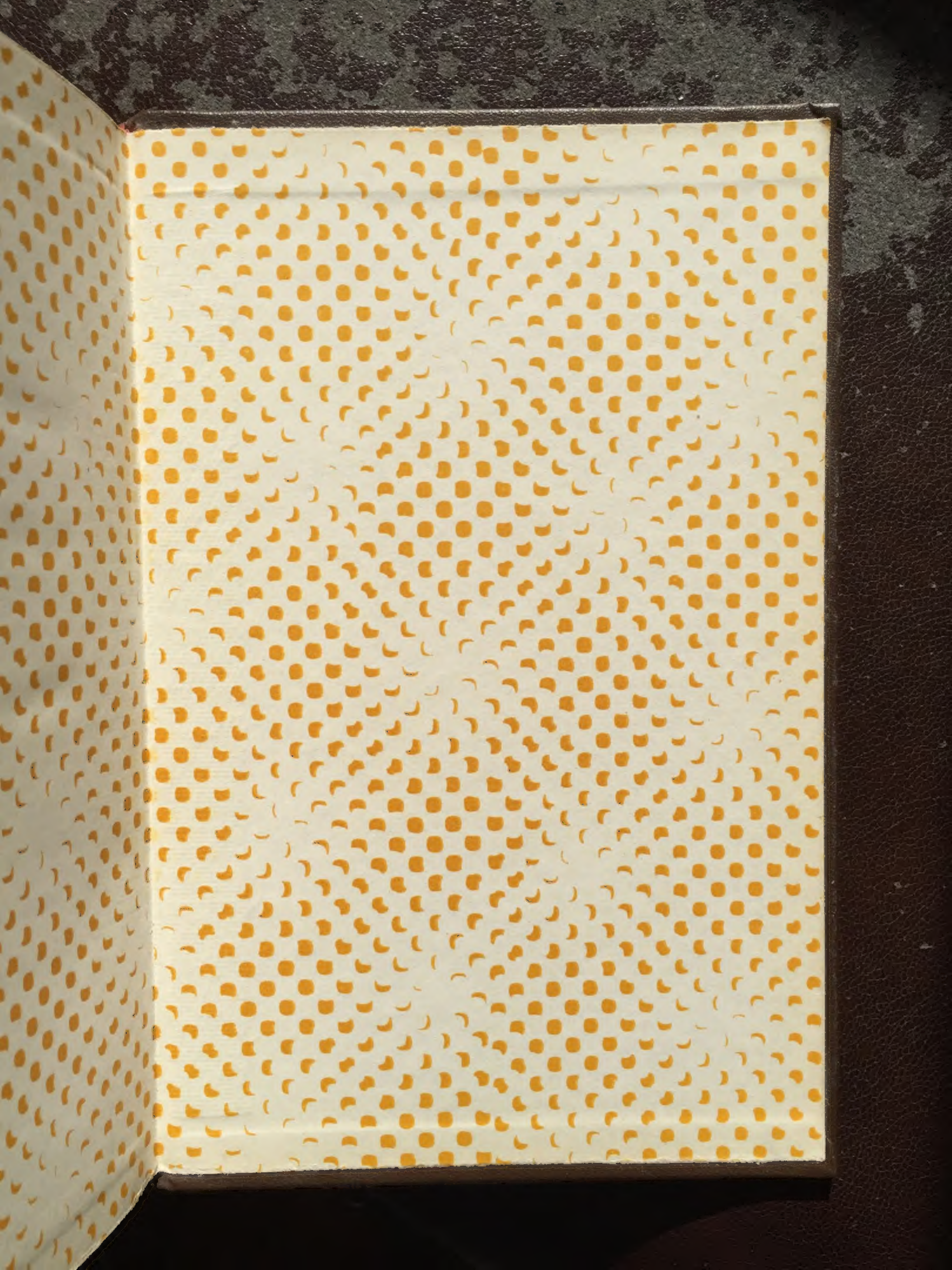
ИБ № 2103

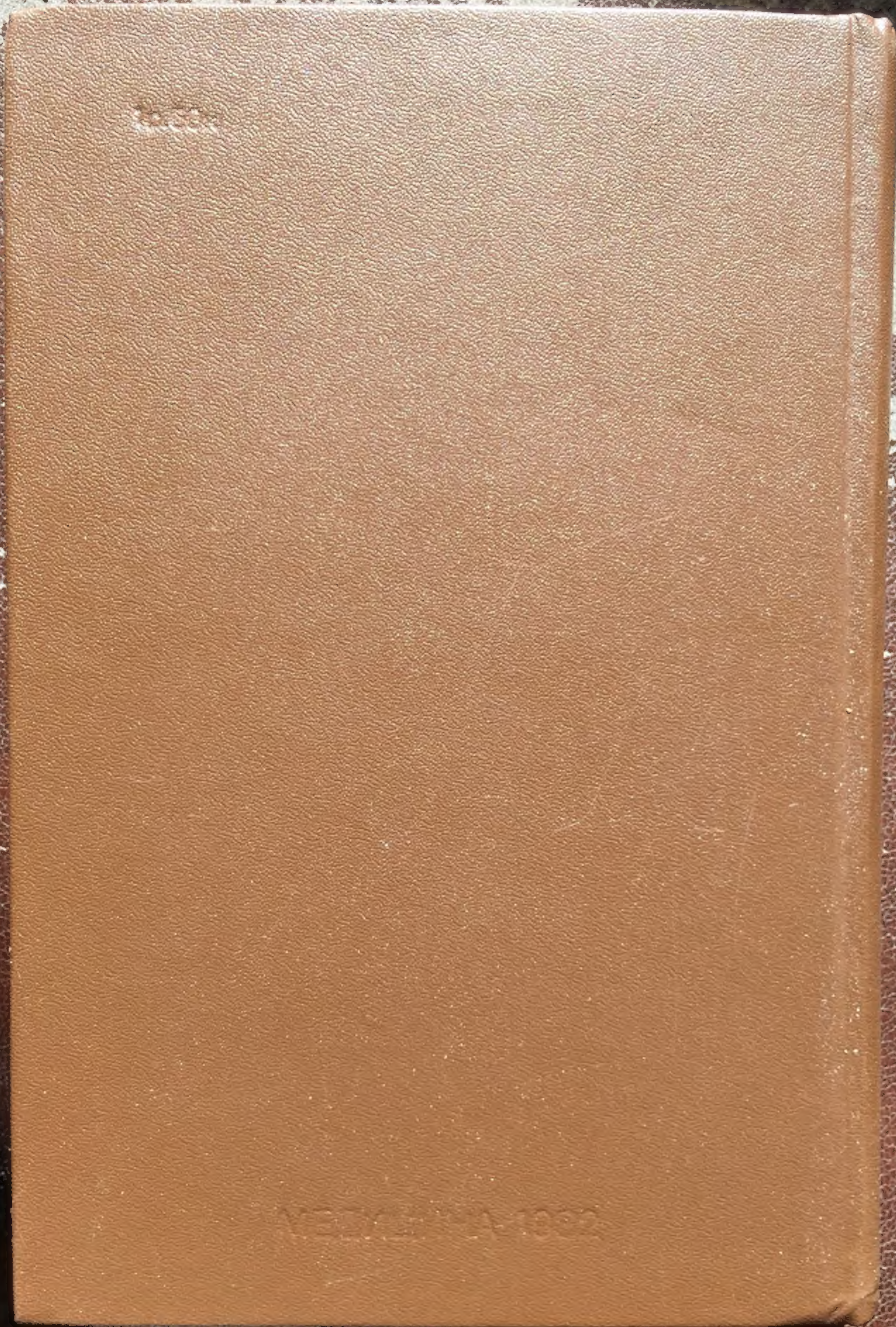
Сдано в набор 8.12.81. Подписано в печать 14.04.82. М-34614. Формат бумаги 60×90¹/₁₆.
 Бумага типографская № 2. Гарнитура литературная. Печать высокая. 24,0 усл. печ. л.
 24,25 усл. кр.-отт. 24,96 уч.-изд. л. Тираж 15 000 экз. Заказ № 1264. Цена 1 р. 50 к.

Ленинград, ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», Ленинград-
 ское отделение. 191104, Ленинград, ул. Некрасова, д. 10.

Отпечатано с матриц ордена Октябрьской Революции, ордена Трудового Красного Зна-
 мени Ленинградского производственно-технического объединения «Печатный Двор» имени
 А. М. Горького Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам
 издательств, полиграфии и книжной торговли. 197136, Ленинград, П-136, Чкаловский
 пр., 15 в Ленинградской типографии № 4 ордена Трудового Красного Знамени Ленинград-
 ского объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при
 Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли.
 191126, Ленинград, Социалистическая ул., 14.







С.Б. АТЛИНКОВ

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ
ПРЕССА